INFORME SEMANAL DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°002

BUSCA REALIZADA ENTRE 4 E 10 DE SETEMBRO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Semanal de Evidências é uma continuidade do Informe Diário de Evidências, produção do Ministério da Saúde, com o objetivo de acompanhar e relatar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. De modo similar, para esse novo formato, será mantida a realização diária de buscas estruturadas em bases de dados biomédicas. No entanto, os resultados seguem reunidos semanalmente, no intuito de apresentar a informação de modo mais integrado. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica, que tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 44 ARTIGOS E 16 PROTOCOLOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

Distribuição da frequência de publicações por classificação metodológica.

SUMÁRIO

VACINAS

DOCUMENTO INSTITUCIONAL \ *DIVERSOS PAÍSES*

Neste documento institucional, a Organização Mundial da Saúde (OMS) traz um levantamento de vacinas que atualmente estão em desenvolvimento para a COVID-19. Nesta última atualização, a OMS reporta que há 31 vacinas em fase clínica e 142 em fase pré-clínica, 173 candidatas a vacinas no total. As seguintes vacinas se encontram em fase 3 de avaliação: vacina ChAdOx1-S, da University of Oxford/ AstraZeneca; vacina Inativada da chinesa SINOVAC; vacina Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Wuhan/Sinopharm; vacina Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Beijing/Sinopharm; vacina de mRNA de LNP encapsulado da Moderna/NIAID; vacina de 3 LNP-mRNAs do BioNTech/Fosun e Pharma/Pfizer; vetor de adenovírus tipo 5 da CanSino Biological Inc./Instituto de Biotecnologia de Pequim; vacina de vetor viral não replicante do Instituto de pesquisa Gamaleya; vacina Ad26COVS1 da Janssen Pharmaceutical Companies. As seguintes vacinas estão em fase 2 de avaliação: vacina de proteína recombinante adjuvante (RBD-Dimer) da Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences; vacina de mRNA da Curevac; vacina de nanopartículas de glicoproteína com SARS-CoV-2 recombinante com matriz M da Novavax. As seguintes vacinas estão em fase 1/2 de avaliação: Inativada do Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences; vacina de plasmídeo de DNA por eletroporação da Inovio Pharmaceuticals; vacina inativada do Research Institute for Biological Safety Problems; vacina de DNA plasmidial + adjuvante da Osaka University/AnGes/Takara Bio; vacina de DNA plasmidial da Cadila Healthcare Limited; vacina de DNA (GX-19) da Genexine Consortium; vacina de Virion Inativado da Bharat Biotech; vacina baseada em domínio receptor-obrigatório (RBD) da Kentucky Bioprocessing, Inc; vacina de mRNA da Arturus/ Duke-NUS; vacina RBD (produção por baculovirus), da Sanofi Pasteur/GSK. As seguintes vacinas estão em fase 1: vacina de codificação de adenovírus símio (GRAd) com defeito de replicação da ReiThera/LEUKOCARE/Univercells; vacina da subunidade proteica Spike trimérica nativa da Clover Biopharmaceuticals/GSK/Dynavax; vacina de proteína Spike recombinante com adjuvante AdvaxTM da Vaxine Pty Ltd/Medytox; vacina de proteína Spike estabilizada com adjuvante MF59 da University of Queensland/CSL/Seqirus; vacina S-2P protein + CpG 1018 da Medigen Vaccine Biologics Corporation/ NIAID/Dynavax; vacina de subunidade proteica + adjuvante (RBD + adjuvante) do Instituto Finlay de Vacunas, Cuba; vacina de peptídeos da FBRI SRC VB VECTOR, Rospotrebnadzor, Koltsovo; vacina RBD (produção de baculovírus expressa em células Sf9) do West China Hospital, Sichuan University; vacina baseada em vetor de sarampo do Institute Pasteur/Themis/Univ. of Pittsburg CVR/Merck Sharp & Dohme; LNP-nCoVsaRNA da Imperial College London; Vacina de mRNA da Academia de Ciências Militares do Exército de Libertação Popular (PLA)/Walvax Biotech; e, por fim, a vacina de partícula semelhante a vírus (VLD) derivada de planta com adjuvante GSK ou Dynavax da empresa Medicago Inc. Ademais, 145 vacinas estão em estágio pré-clínico de desenvolvimento.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Por se tratar de documento institucional, não cabe avaliação da qualidade metodológica. Trata-se de levantamento das vacinas para COVID-19 em desenvolvimento no mundo, atualizado regularmente.

VACINAS

DOCUMENTO INSTITUCIONAL \ *DIVERSOS PAÍSES*

Neste documento institucional, a Organização Mundial da Saúde traz um levantamento de vacinas que atualmente estão em desenvolvimento para a COVID-19. Nesta última atualização, a OMS reporta que há 35 vacinas em fase clínica (9 em fase 3) e 145 em fase pré-clínica, 180 candidatas a vacinas no total. As seguintes vacinas se encontram em fase 3 de avaliação: vacina ChAdOx1-S, da University of Oxford/AstraZeneca; vetor de adenovírus tipo 5 da CanSino Biological Inc./Instituto de Biotecnologia de Pequim; vacina de vetor viral não replicante do Instituto de pesquisa Gamaleya; vacina Ad26COVS1 da Janssen Pharmaceutical Companies; vacina Inativada da chinesa SINOVAC; vacina Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Wuhan/Sinopharm; vacina Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Beijing/Sinopharm; vacina de mRNA de LNP encapsulado da Moderna/NIAID; vacina de 3 LNP-mRNAs do BioNTech/Fosun e Pharma/Pfizer. As seguintes vacinas estão em fase 2 de avaliação: vacina de nanopartículas de glicoproteína com SARS-CoV-2 recombinante com matriz M da Novavax; vacina de proteína recombinante adjuvante (RBD-Dimer) da Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/ Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences; vacina de mRNA da Curevac. As seguintes vacinas estão em fase 1/2 de avaliação: Inativada do Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences; vacina inativada do Research Institute for Biological Safety Problems; vacina de plasmídeo de DNA por eletroporação da Inovio Pharmaceuticals; vacina de DNA plasmidial + adjuvante da Osaka University/AnGes/Takara Bio; vacina de DNA plasmidial da Cadila Healthcare Limited; vacina de DNA (GX-19) da Genexine Consortium; vacina de Virion Inativado da Bharat Biotech; vacina baseada em domínio receptor-obrigatório (RBD) da Kentucky Bioprocessing, Inc; vacina RBD (produção por baculovirus), da Sanofi Pasteur/GSK; vacina de mRNA da Arturus/Duke-NUS. As seguintes vacinas estão em fase 1: vacina de codificação de adenovírus símio (GRAd) com defeito de replicação da ReiThera/LEUKOCARE/Univercells; vacina da subunidade proteica Spike trimérica nativa da Clover Biopharmaceuticals/GSK/Dynavax; vacina de proteína Spike recombinante com adjuvante AdvaxTM da Vaxine Pty Ltd/Medytox; vacina de proteína Spike estabilizada com adjuvante MF59 da University of Queensland/CSL/Seqirus; vacina S-2P protein + CpG 1018 da Medigen Vaccine Biologics Corporation/ NIAID/Dynavax; vacina de subunidade proteica + adjuvante (RBD + adjuvante) do Instituto Finlay de Vacunas, Cuba; vacina de peptídeos da FBRI SRC VB VECTOR, Rospotrebnadzor, Koltsovo; vacina RBD (produção de baculovírus expressa em células Sf9) do West China Hospital, Sichuan University; vacina baseada em vetor de sarampo do Institute Pasteur/Themis/Univ. of Pittsburg CVR/Merck Sharp & Dohme; vacina intranasal baseada em domínio receptor-obrigatório (RBD) para gripe da Beijing Wantai Biological Pharmacy/Xiamen University; LNP-nCoVsaRNA da Imperial College London; Vacina de mRNA da Academia de Ciências Militares do Exército de Libertação Popular (PLA)/Walvax Biotech; e, por fim, a vacina de partícula semelhante a vírus (VLD) derivada de planta com adjuvante GSK ou Dynavax da empresa Medicago Inc.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Por se tratar de documento institucional, não cabe avaliação da qualidade metodológica. Trata-se de levantamento das vacinas para COVID-19 em desenvolvimento no mundo, atualizado regularmente.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

VACINAS

ENSAIO CLÍNICO NÃO RANDOMIZADO \ RÚSSIA

Nesse ensaio clínico aberto e não randomizado, os autores avaliaram a segurança e a imunogenicidade de uma vacina na Rússia. Essa vacina compreende dois componentes do vetor de adenovírus recombinante dos tipos 26 e 5 que carregam o gene para a glicoproteína S do SARS-CoV-2 (rAd26-S e rAd5-S). A vacina foi fabricada com duas formulações, congelada (Gam-COVID-Vac) e liofilizada (Gam-COVID-Vac-Lyo). Na fase 1, 18 voluntários receberam as vacinas congeladas rAd26-S (n = 9) e rAd5-S (n = 9) e 18 receberam as vacinas liofilizada rAd26-S (n = 9) e rAd5-S (n = 9). Na fase 2, 20 participantes receberam a vacina congelada rAd26-S no dia 0 e a vacina rAd5-S no dia 21, e 20 voluntários receberam a vacina liofilizada rAd26-S no dia 0 e a vacina rAd5-S no dia 21. Nenhum evento adverso grave foi relatado, para ambas as formulações, e todos os pacientes estavam clinicamente bem ao longo do estudo. Durante as fases 1 e 2 para ambas as formulações se observou IgG específico para SARS-CoV-2, no dia 14, em torno de 85% dos participantes após administração das vacinas. No dia 21, 100% dos participantes apresentaram IgG específico para SARS-Co-V-2. As respostas imunes celulares mostraram a formação de células específicas do antígeno de células T auxiliares (CD4 +) e T-killer (CD8 +), e um aumento na concentração de secreção de interferon-γ em células mononucleares do sangue periférico, em 100% dos voluntários. Além disso, com proliferação celular média de 2,5% (CD4+) e 1,3% (CD8+) com a formulação congelada, e uma proliferação celular média de 1,3% (CD4+) e 1,1% (CD8+) com a formulação liofilizada. Os autores concluíram que a vacina heteróloga baseada em rAd26-S e rAd5-S é segura, bem tolerada e induz forte resposta humoral e celular.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies (non-randomized experimental studies)*, 7 de 9 critérios foram atendidos. A principal limitação do estudo é a ausência de um grupo controle. Além disso, os grupos comparados na fase 1 não eram semelhantes. Os autores citam ainda a curta duração de acompanhamento (máximo 42 dias) e o pequeno tamanho amostral (76 participantes).

ANTICOAGULANTES (HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR)

COORTE RETROSPECTIVA \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Ainda é incerto se a anticoagulação terapêutica oferece benefício sobre a profilaxia de trombose venosa profunda (TVP) em pacientes criticamente enfermos com SARS-CoV-2. Um estudo de coorte retrospectivo foi realizado para avaliar pacientes adultos com insuficiência respiratória associada à SARS-CoV-2 confirmada por PCR, necessitando de ventilação mecânica invasiva admitidos na unidade de terapia intensiva em três hospitais nos Estados Unidos da América. Entre 15 de março de 2020 e 8 de maio de 2020, foram incluídos 141 participantes, 46 que receberam terapia anticoagulante e 95 que não receberam. A maioria dos 46 participantes que receberam anticoagulante, recebeu

também plasma convalescente e uma menor parcela recebeu hidroxicloroquina ou azitromicina. A anticoagulação terapêutica foi administrada como uma infusão contínua de heparina com dose ajustada com base nos níveis de heparina não fracionada (HNF), ou por via subcutânea 1 mg/kg duas vezes ao dia ou 1,5 mg/kg por dia de heparina de baixo peso molecular (HBPM). Os ajustes de dose da HBPM foram feitos com base nas concentrações de anti-Xa em caso de insuficiência renal. Pacientes que estavam recebendo anticoagulação oral antes da admissão no hospital e que permaneceram em anticoagulação foram incluídos no grupo de anticoagulação terapêutica. Todos os pacientes do grupo controle receberam quimioprofilaxia de TVP na forma de enoxaparina 40 mg por via subcutânea ao dia, enoxaparina 30 mg duas vezes ao dia, enoxaparina 0,5 mg/kg duas vezes ao dia ou heparina 5.000 unidades por via subcutânea duas ou três vezes ao dia. As terapias adjuvantes foram administradas a critério do médico assistente com base nas preferências e disponibilidade do medicamento. Um pequeno número de pacientes foi inscrito simultaneamente em um ensaio clínico pareado com placebo de sarilumabe, a critério da equipe de tratamento. Uma análise de sobrevida de Kaplan-Meier foi usada para comparar pacientes que foram iniciados com anticoagulação terapêutica antes do momento da intubação e aqueles que receberam doses de profilaxia de TVP padrão. A mortalidade em 28 dias não foi diferente entre os grupos, ocorrendo em 26,1% nos pacientes que receberam anticoagulação terapêutica e 29,5% nos que receberam apenas uma dose de profilaxia (razão de risco 0,52, $p = 0,055$). Não houve diferença na mortalidade em 28 dias entre os grupos de pacientes admitidos com dímero-D sérico maior ou igual a 2 mcg/mL (razão de risco 0,67, $p = 0,41$). Os autores concluem que a anticoagulação terapêutica em pacientes que requerem ventilação mecânica invasiva para infecção confirmada por SARS-CoV-2 não melhora a mortalidade em 28 dias quando comparada à profilaxia de TVP padrão, mesmo entre aqueles com níveis elevados de dímero-D.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Segundo a ferramenta *JBI Systematic Reviews Checklist for Cohort Studies*, o estudo contempla 7 de 11 critérios. O artigo menciona que os pacientes foram recrutados de três hospitais diferentes, mas não menciona as diferenças demográficas e de saúde entre eles. Também, as medidas de exposição não são consideradas válidas por haver diferenças na exposição dentro dos próprios grupos. Embora os autores mencionem alguns fatores de confusão, eles afirmam que esses fatores não influenciariam nas respostas à terapia anticoagulante sem discutir o porquê, além de não apresentarem alternativas para lidar com esses vieses.

ANTICOAGULANTES (HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR)

COORTE RETROSPECTIVA \ *TURQUIA*

O estudo teve como objetivo investigar o impacto clínico de um tratamento com heparina de baixo peso molecular (HBPM) no curso clínico de COVID-19. Os sintomas clínicos dos pacientes, os resultados radiológicos, hematológicos, bioquímicos, dímero-D e proteína C reativa (PCR) foram obtidos de registros em prontuários médicos. Noventa e seis pacientes com COVID-19 que foram

internados no Hospital Universitário Selcuk, na Turquia, entre março e abril de 2020, foram analisados retrospectivamente. Os participantes foram separados em dois grupos: um foi tratado com HBPM e o outro não. A melhora nos pacientes foi comparada antes e após a tromboprofilaxia com HBPM (dose tromboprofilática de 4000 UI/dia, por 7 dias). Nenhuma droga anticoagulante além da heparina foi utilizada por sete dias ou mais nos participantes da pesquisa. Todos os participantes receberam tratamento adequado após a admissão no hospital e a melhora nos pacientes foi comparada antes e depois do tratamento. A análise multivariada mostrou que a contagem de linfócitos, dímero D e níveis de PCR melhoraram significativamente no grupo HBPM em comparação com o grupo controle (OR 0,628, IC 95% 0,248–0,965, $p < 0{,}001$), OR 0,356, IC 95% 0,089–0,674, $p < 0{,}001$, respectivamente). A análise da área sob a curva de característica de operação do receptor (ROC) foi AUC: 0,679 ± 0,055, 0,615 ± 0,058, 0,633 ± 0,057, respectivamente, o valor β foi encontrado como-1,032,-0,026 e-0,465, respectivamente. O grupo de tratamento com LMWH demonstrou melhores resultados laboratoriais, incluindo recuperação na contagem de linfócitos, PCR e resultados de dímero-D. Segundo os autores, esta pesquisa sugere que a terapia com HBPM adicionada ao tratamento convencional contribuiu para a melhora clínica e laboratorial na COVID-19. Essas melhorias podem ser o resultado dos efeitos anti-inflamatórios da LMWH.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Systematic Reviews Checklist for Cohort Studies*, o estudo contempla 10 de 11 critérios. Embora os autores apresentem algumas limitações do estudo, em função de ser uma coorte retrospectiva e outras terapias não terem sido avaliadas nos mesmos pacientes, eles não apresentaram alternativas para lidar com os fatores de confusão.

ANTICOAGULANTES (HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR)

COORTE RETROSPECTIVA \ *CHINA*

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva com o objetivo de avaliar o efeito do tratamento com heparina de baixo peso molecular (HBPM) na progressão da COVID-19. Para tanto, os prontuários clínicos e indicadores laboratoriais foram extraídos de prontuários eletrônicos de 42 pacientes com COVID-19, dos quais 21 foram tratados com HBPM e 21 sem HBPM (grupo controle), hospitalizados no hospital da Universidade de Huazhong, China. Assim, o grupo HBPM era composto por 13 homens e oito mulheres com idades entre 42 e 91 anos (idade mediana = 69,0 anos), e o grupo controle era composto por 14 homens e sete mulheres com idades entre 40 e 84 anos (idade mediana = 69,0 anos). Não houve diferenças significativas nas comorbidades, início dos sintomas e tratamento antiviral entre os dois grupos. O número de dias para negativação viral (tempo desde a admissão até a eliminação do vírus) foi de 20,0 dias (IQR 11,0–31,0) no grupo HBPM e 19,0 dias (IQR 12,0–30,0) no grupo controle ($p = 0{,}46$). Da mesma forma, o tempo de internação hospitalar foi de 29,0 dias (IQR 17,0–42,0) no grupo HBPM e 27,0 dias (IQR 24,0–31,0) no grupo controle ($p = 0{,}41$). Quanto a fatores de coagulação, os autores reportam que não houve diferença significativa no tempo de trombina, tempo de tromboplastina parcial ativada e tempo de protrombina entre os dois grupos antes e após

o tratamento com HBPM. Contudo, as concentrações de dímero-D e produtos de degradação de fibrinogênio (PDF) no grupo HBPM foram significativamente maiores em comparação com o grupo controle antes do tratamento (dímero-D: 3,75 ± 4,04 *vs.* 1,23 ± 1,15, p = 0,009; FDP: 14,35 ± 14,6 *vs.* 4,05 ± 3,9, p = 0,002). As alterações de dímero-D e PDF em pacientes do grupo HBPM antes e depois do tratamento foram significativamente diferentes daquelas no grupo controle (dímero-D: -2,85 ± 3,90 *vs.* -0,05 ± 0,85, p = 0,002; FDP: -9,05 ± 13,14 *vs.* -1,78 ± 3,15, p = 0,035). No entanto, não houve diferença significativa em fibrinogênio, antitrombina III e razão normalizada internacional entre os dois grupos. A concentração de IL-6 era semelhante entre os grupos HBPM e controle antes do tratamento (47,47 ± 58,86 *vs.* 63,27 ± 96,27, p = 0,950), que reduziram significativamente no grupo HBPM após o tratamento (15,76 ± 25,71 *vs.* 78,24 ± 142,41, p = 0,00039). Nota-se que houve redução no grupo HBPM, o que não ocorreu no grupo controle (-31,71 ± 65,97, 14,96 ± 151,09, p = 0,031). No entanto, não houve diferenças significativas nas concentrações de proteína C-reativa, IL-2, TNF-α, IL-4, IL-10 e IFN-γ entre os grupos HBPM e controle. Os autores concluem que, além de outras propriedades benéficas, a HBPM pode exercer um efeito anti-inflamatório e atenuar em parte a 'tempestade de citocinas' induzida pelo SARS-CoV-2 e que esses resultados apoiam o uso de HBPM como uma droga terapêutica potencial para o tratamento de COVID-19, abrindo caminho para um estudo clínico bem controlado subsequente.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 5 de 8 critérios foram contemplados. Como limitações, os autores não identificaram fatores de confusão e, por isso, nenhuma estratégia foi utilizada para lidar com estes e a exposição à HBPM foi apresentada. Ademais, devido ao desenho retrospectivo, os autores mencionam que hão houve controle dos intervalos de tempo entre os exames dos vários índices em pacientes e o esquema de tratamento com HBPM. Não houve pacientes críticos em nenhum dos grupos e o tamanho amostral é pequeno.

AZITROMICINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESPANHA*

O objetivo deste estudo foi analisar se há associação entre o uso da azitromicina e a evolução da doença pulmonar ou o tempo de alta, em pacientes internados com COVID-19. Foram incluídos 418 pacientes internados com COVID-19 em três hospitais regionais na Catalunha, Espanha. Como desfechos primários, estudou-se a evolução da razão SAFI (saturação de oxigênio/fração inspirada de oxigênio) nas primeiras 48 horas de tratamento e o tempo de alta. Os resultados foram comparados entre os pacientes tratados e não tratados com azitromicina por meio de análises de subcoortes pareadas para múltiplos fatores clínicos e prognósticos, bem como por meio de análises de subcoortes não pareadas, usando modelos multivariados de Cox ajustados para fatores prognósticos. Dos 239 pacientes tratados com azitromicina, 29 poderiam ser combinados com um número equivalente de pacientes controle. Na análise dessas subcoortes combinadas, a SAFI em 48h não teve alterações significativas associadas ao uso de azitromicina, embora o tratamento com azitromicina tenha sido associado a um tempo maior de alta (10,0 dias *vs.* 6,7 dias; *log rank*: p = 0,039). No entanto, nas

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

coortes não combinadas, o aumento da permanência hospitalar associado ao uso de azitromicina não foi significativo após o ajuste usando modelos de regressão multivariada de Cox (HR: 1,45; IC 95%: 0,88–2,41; p = 0,150). Segundo os autores, não foi observado benefício clínico associado ao uso da azitromicina na função pulmonar 48 horas após o tratamento e no tempo de internação.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Segundo a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 11 de 11 critérios foram atendidos. Apesar das limitações do estudo apontadas pelos autores, como a natureza observacional, o número pequeno de participantes e outros fatores residuais de confusão, são apresentadas algumas estratégias de compensação. No entanto, outros estudos clínicos randomizados devem trazer resultados mais robustos sobre o uso da azitromicina na COVID-19.

AZITROMICINA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *BRASIL*

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, multicêntrico e aberto, que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança da azitromicina (AZC), associada ao tratamento padrão, em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave. Para tal, os pesquisadores incluíram 447 pacientes admitidos em 57 centros brasileiros, com suspeita ou confirmação de COVID-19 e pelo menos um critério de gravidade adicional, como segue: uso de suplementação de oxigênio com fluxo de mais de 4 L/min; uso de cânula nasal de alto fluxo; uso de ventilação mecânica não invasiva; ou uso de ventilação mecânica invasiva. Os pacientes foram designados aleatoriamente (1: 1) para receber AZC (500 mg por via oral, nasogástrica ou intravenosa, uma vez ao dia, por 10 dias) associada ao tratamento padrão (grupo intervenção), ou tratamento padrão sem AZC (grupo controle). Os pesquisadores informaram que todos os pacientes receberam hidroxicloroquina (400 mg duas vezes ao dia, por 10 dias), como parte do tratamento padrão para pacientes com COVID-19 grave no Brasil. O desfecho primário avaliado foi o estado clínico dos pacientes no dia 15 após a randomização, avaliado por uma escala ordinal de seis pontos, com níveis variando de 1 a 6, e pontuações mais altas indicando uma condição pior (com razão de probabilidade [*odds ratio* - OR] maior que 1,00 favorecendo o grupo controle). Na análise por intenção de tratar (ITT), este desfecho primário foi avaliado em todos os pacientes que tiveram infecção por SARS CoV-2 confirmada por teste molecular ou sorológico antes da randomização (isto é, população ITT modificada [mITT]). A segurança foi avaliada em todos os pacientes de acordo com o tratamento que receberam, independentemente da atribuição do grupo original. Como resultados, os autores descreveram que, dos 447 pacientes inscritos entre 28 de março a 19 de maio de 2020, 397 tiveram COVID-19 confirmada, constituindo a população mITT. Desses, 214 foram atribuídos ao grupo intervenção (AZC + trat. padrão) e 183 ao grupo controle. Os pesquisadores observaram que, na população mITT, o desfecho primário não foi significativamente diferente entre os grupos intervenção e controle (OR 1,36 [IC 95% 0,94–1,97], p = 0,11). Em relação à segurança, foi observado que as taxas de eventos adversos, incluindo arritmias ventriculares clinicamente relevantes, parada cardíaca, insuficiência renal aguda e prolongamento do intervalo QT corrigido, não foram significativamente diferentes entre os 2 grupos. Diante dos resultados, os

autores concluíram que, em pacientes com COVID-19 grave, a adição de azitromicina ao tratamento padrão (que incluía hidroxicloroquina) não resultou em melhora clínica ou redução da mortalidade. Por fim, defendem que esses achados não apoiam o uso rotineiro de azitromicina em combinação com hidroxicloroquina para esta população de pacientes, e que tais resultados podem orientar a prática clínica e as diretrizes sobre o tratamento da COVID-19.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta baixo risco de viés. 1. Geração da sequência aleatória: randomização em blocos realizada por sistema eletrônico (baixo risco de viés); 2. Ocultação de alocação: alocação foi feita por um sistema de randomização centralizado, baseado na web e automatizado; (baixo risco de viés); 3. Cegamento de participantes e profissionais: estudo não cego para pacientes, investigadores e profissionais de saúde (alto risco de viés); 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado (baixo risco de viés); 5. Desfechos incompletos: Não houve perda significativa de dados dos desfechos (baixo risco de viés); 6. Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse foram reportados de acordo com o que foi proposto (baixo risco de viés); 7. Outras fontes de viés: de acordo com os próprios autores, a interpretação dos resultados de segurança é limitada pela ausência de um grupo randomizado que não tomou nenhum dos medicamentos (HCQ ou AZC); foram incluídos apenas pacientes com infecção grave por COVID-19, portanto, esses achados não podem ser extrapolados para pacientes com doença menos grave; não foi possível determinar se a azitromicina deve ser usada como terapia independente para COVID-19, sem hidroxicloroquina; 4% dos pacientes do grupo controle quebraram o protocolo e receberam um macrolídeo em algum momento durante o curso do estudo, o que pode ter enviesado os resultados observados (alto risco de viés).

BROMEXINA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *CHINA*

Trata-se de um estudo piloto randomizado, controlado e aberto, que teve como objetivo avaliar a viabilidade do uso, e a eficácia clínica e segurança do agente mucolítico "cloridrato de bromexina" (BRH) no tratamento de pacientes com COVID-19 leve ou moderada. Para tal, 18 pacientes hospitalizados (idade ≥ 18 anos e ≤ 80 anos) foram divididos aleatoriamente em dois grupos, na proporção de 2:1. 12 pacientes compuseram o grupo intervenção (grupo BRH), e 6 pacientes serviram como grupo controle. Todos os participantes foram tratados com drogas antivirais, incluindo garbidol (0,1g–0,2 g 3x/dia) e spray de interferon α2b humano recombinante (0,083 ml 3x/dia), a critério dos médicos. Os 12 pacientes do grupo intervenção receberam, além do tratamento de rotina descrito, comprimidos de BRH (32 mg 3x/dia) após as refeições, por 14 dias

consecutivos. O tratamento foi interrompido assim que o paciente atendeu aos critérios de alta. Os desfechos primários foram o tempo para recuperação clínica e a taxa de deterioração após o início dos medicamentos. A recuperação clínica foi definida como sintomas clínicos (febre e sintomas respiratórios) voltando ao normal em 48 horas, e a deterioração foi definida como a presença de dificuldade respiratória, frequência respiratória ≥ 30 vezes/min, saturação de oxigênio (SpO_2) ≤ 93% em repouso e índice de oxigenação ≤ 300 mmHg. Os desfechos secundários avaliaram a depuração virológica durante o período do estudo (conversão negativa para SARS-CoV-2 em 20 dias, taxa de conversão negativa para SARS-CoV-2), acompanhamento clínico (taxa de remissão clínica, tempo para remissão da febre, taxa de melhora significativa na tomografia computadorizada (TC) de tórax, porcentagem de pacientes que necessitam de oxigenoterapia e taxa de alta em 20 dias) e a ocorrência de efeitos colaterais. Não houve diferenças estatisticamente significativas nos desfechos primários e secundários entre o grupo BRH e o grupo controle. O tempo mediano (interquartil) do início do tratamento até a recuperação, para todos os pacientes, foi de 15,0 (13,0–22,0) dias. Todos os pacientes em ambos os grupos alcançaram remissão clínica e resultados negativos no teste para SARS-CoV-2. O tempo geral para a remissão da febre foi de 11,0 (9,0–12,0) dias, com 10,5 (9,3–11,0) dias para o grupo BRH, e de 11,5 (9,5–12,0) dias para o grupo controle (p = 0,70). Nenhum paciente em nenhum dos grupos piorou durante o período de observação. Contudo, os autores destacaram que o grupo BRH teve uma maior taxa de melhora notável/completa, definida por imagens de TC (66,7% *vs.* 33,3%, p = 0,62), uma porcentagem menor de pacientes que requerem terapia de oxigênio (16,7% *vs.* 33,3%, p = 0,11), e maior taxa de alta hospitalar em 20 dias (83,3% *vs.* 33,3%, p = 0,12), quando comparado ao grupo controle. Dessa forma, os pesquisadores acreditam que os comprimidos de BRH podem ter um efeito benéfico potencial em pacientes com COVID-19, especialmente para aqueles com lesão pulmonar ou hepática. Defendem, por fim, que um outro ensaio clínico definitivo em grande escala é viável e necessário, para comprovar esses achados.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés moderado a alto: 1. Geração da sequência aleatória: Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento (risco de viés incerto); 2. Ocultação de alocação: não há informação sobre o método utilizado para ocultar a sequência aleatória para permitir julgamento (risco de viés incerto); 3. Cegamento de participantes e profissionais: Estudo com cegamento incompleto, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento (alto risco de viés); 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: não há informação sobre as medidas utilizadas para cegar os avaliadores dos desfechos (risco de viés incerto); 5. Desfechos incompletos: Não houve perda de dados dos desfechos (baixo risco de viés); 6. Relato de desfecho seletivo: O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados (baixo risco de viés); 7. Outras fontes de viés: Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo (alto risco de viés).

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

BROMEXINA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *IRÃ*

Trata-se de um estudo clínico randomizado aberto realizado em Tabriz, noroeste do Irã, para avaliar a eficácia da bromexina na admissão em unidade de terapia intensiva (UTI), ventilação mecânica e mortalidade em pacientes com COVID-19. Para isso, os participantes foram randomizados para o tratamento com o grupo bromexina ou o grupo controle, em uma proporção de 1:1 com 39 pacientes em cada braço. A terapia padrão (hidroxicloroquina 200 mg 1x/d por duas semanas) foi usada em ambos os grupos e os pacientes no grupo de tratamento receberam bromexina oral (8mg 3x/d), adicionalmente. O desfecho primário foi uma diminuição na taxa de admissões na UTI, intubação/ ventilação mecânica e mortalidade. Os autores reportam que houve uma redução significativa nas admissões na UTI (2 de 39 *vs.* 11 de 39, $p = 0{,}006$), intubação (1 de 39 *vs.* 9 de 39, $p = 0{,}007$) e morte (0 *vs.* 5, $p = 0{,}027$) no grupo tratado com bromexina em comparação com o grupo padrão. Nenhum paciente foi retirado do estudo devido a efeitos adversos. Assim, concluem que a administração precoce de bromexina oral reduz a transferência para a UTI, a intubação e a mortalidade em pacientes com COVID-19 e recomendam que ensaios clínicos multicêntricos e com maior tamanho amostral sejam realizados.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta alto risco de viés. 1. Geração da sequência aleatória: Randomização em bloco por epidemiologistas do estudo (alto risco de viés). 2. Ocultação de alocação: Não houve ocultação de alocação (alto risco de viés). 3. Cegamento de participantes e profissionais: Estudo aberto (alto risco de viés). 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: O estudo não relata esta informação (risco de viés incerto). 5. Desfechos incompletos: Não houve perda de dados dos desfechos (baixo risco de viés). 6. Relato de desfecho seletivo: O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados (baixo risco de viés). 7. Outras fontes de viés: baixo tamanho amostral, não está claro o período de administração das drogas, se imediatamente após admissão hospitalar e qual o tempo decorrido desde o início dos sintomas até o início do tratamento (alto risco de viés).

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO NARRATIVA \ *TURQUIA*

Esta revisão teve como objetivo discutir o mecanismo de ação da cloroquina e hidroxicloroquina (CQ/HCQ) e apresentar os dados clínicos disponíveis sobre sua utilização na COVID-19. Os autores citam diversos estudos, como o estudo de Chen *et al.*, em que 86,7% dos pacientes tratados com HCQ e 93,3% não tratados tiveram negativação do PCR em 7 dias, os outros desfechos foram semelhantes entre os grupos. Um ensaio clínico randomizado (ChiCTR2000029559) comparou HCQ e tratamento padrão, e concluiu que o HCQ estava associado à melhora dos sintomas. Outro estudo

aberto, randomizado, com pacientes hospitalizados com COVID-19 leve a moderado não encontrou diferenças entre os pacientes tratados com HCQ e o grupo controle em relação a negativação viral, enquanto os eventos adversos ocorreram em 30% do grupo HCQ e 9% dos controles. Um estudo observacional, de Gautret *et al.* que avaliou a combinação de HCQ e AZI (azitromicina) encontrou resultados positivos em relação a necessidade de oxigênio, negativação viral e tempo de alta no grupo tratado. Outro estudo observacional de Million *et al.*, que usou HCQ, relatou que a maioria dos pacientes tiveram boa evolução clínica, porém, eram pacientes leves. Magagnoli *et al.* avaliaram a HCQ com ou sem AZI, cujo resultado demonstrou que o uso de HCQ foi associado ao aumento da mortalidade geral em comparação com nenhum HCQ; e que o uso de HCQ com ou sem AZI não reduziu o risco de ventilação mecânica. Dois estudos retrospectivos, um deles realizado por Rosenberg *et al.*, relatou que a mortalidade foi de 25,7%, 19,9%, 10%, ou 12,7% naqueles tratados com HCQ com AZI, HCQ sozinho, AZI sozinho ou nenhuma droga, respectivamente; em outro estudo realizado por Geleris *et al.*, a intubação ou morte foram relatadas em 32,3% dos pacientes tratados com HCQ e 14,9% dos controles. Borba *et al.* conduziram ensaio clínico duplo-cego randomizado (NCT04323527) avaliando duas dosagens de CQ diferentes como terapia adjuvante em adultos hospitalizados com COVID-19 grave, sendo que o braço de alta dose do estudo foi interrompido devido a preocupações com a toxicidade. O NIH não recomenda o uso de HCQ fora de ensaios clínicos. Os autores concluíram que a dosagem ideal e a duração do tratamento com CQ/HCQ para a COVID-19 não são conhecidas. Ademais, a eficácia e segurança da hidroxicloroquina para tratamento ou prevenção de COVID-19 não está estabelecida. Dados adicionais são necessários para determinar se a atividade *in vitro* contra SARS-CoV-2 corresponde à eficácia clínica (segurança) para tratamento ou prevenção de COVID-19.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. A maioria dos estudos apresentados na revisão reforçam que as evidências disponíveis até o momento não são suficientes para recomendar o uso da HCQ e CQ no tratamento da COVID-19, e que mais estudos são necessários. Os resultados de vários estudos com diferentes delineamentos metodológicos foram incluídos na revisão.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

ESTUDO TRANSVERSAL \ *ESPANHA*

Nesse estudo transversal analítico, os autores avaliaram a prevalência da COVID-19 em pacientes que faziam uso de cloroquina ou hidroxicloroquina para tratamentos de doenças autoimunes e em pacientes que não faziam uso desses medicamentos. Um total de 319 pacientes tratados foram pareados com 319 pacientes não tratados por faixa etária, sexo e região de incidência. A distribuição de casos de COVID-19 declarados pelos pacientes não diferiu significativamente dentro da faixa etária, sexo e região de incidência. Em contraste, ter uma exposição comunitária (definida como aqueles indivíduos que declararam ter contato com um caso positivo de COVID-19) estava associado a uma maior prevalência de COVID-19 quando comparada com indivíduos não expostos em ambos os grupos (tratados 17,0%, IC 95%, 12,9%-21,1% *vs.* 3,2%, IC95%, 1,3%-5,2%; $p < 0,001$) (não tratados

13,4%, IC 95%, 9,6%–17,1% *vs.* 1,1%, IC 95%, 0%–2,2%; p = 0,027). A prevalência de status de COVID-19 declarada no grupo tratado foi de 5,3% (IC 95%, 2,9–7,8) e a prevalência média entre os grupos pareados não tratados foi de 3,4% (IC 95%, 1,4–5,4). Além disso, a prevalência de pacientes com suspeita de COVID-19 em indivíduos tratados foi de 18,8% (IC 95%, 14,5–23,1) e a prevalência entre os grupos pareados não tratados foi de 15,7% (IC 95%, 11,7–19,7). Estes números são quase semelhantes aos encontrados recentemente no estudo da soroprevalência de anticorpos IgG contra SARS-CoV-2 na população espanhola, mostrando uma prevalência estimada de 5% (IC 95%, 4,7% –5,4%) e uma prevalência de casos suspeitos de COVID-19 de quase 20%. Os autores concluíram que a semelhança da prevalência da COVID-19 entre os grupos tratados e não tratados indica a falta de proteção pela administração regular de cloroquina e hidroxicloroquina. Deste modo, pacientes que fazem uso dessa terapia devem tomar os mesmos cuidados que a população geral.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 6 de 8 critérios foram contemplados. Além das limitações inerentes a este tipo de estudo, os autores não mencionaram fatores de confusão e o desfecho não foi medido de maneira válida, uma vez que o diagnóstico de COVID-19 não ocorreu por meio de testes sorológicos e/ou moleculares. Vale ressaltar que esse estudo ainda não foi avaliado por pares.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *ÍNDIA*

Nesta revisão sistemática o objetivo foi sintetizar os dados disponíveis sobre a eficácia e segurança de cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ) para o tratamento da COVID-19. Para isso, as bases de dados Pubmed e Google Scholar, além de várias bases em pré-impressão foram pesquisadas e foram incluídos estudos em humanos dos seguintes tipos: ensaios clínicos randomizados (ECR), séries de casos prospectivos ou retrospectivos ou estudos de coorte com um braço de controle. Foram excluídos séries de casos sem braço de controle, relatos de casos, artigos de revisão, estudos experimentais *in vitro*, editoriais e opinião de especialistas. Assim, foram revisados 12 estudos observacionais e 3 estudos randomizados, que incluíram 10.659 pacientes, dos quais 5.713 receberam CQ/HCQ e 4.966 receberam apenas o tratamento padrão (TP). Os autores reportam que a eficácia de CQ/HCQ para COVID-19 foi inconsistente entre os estudos. A metanálise de 7 estudos não mostrou redução significativa na mortalidade com o uso de HCQ [RR 0,98 IC 95% 0,66-1,46]. Não houve diferença significativa em relação à deterioração clínica ou desenvolvimento de SDRA ou necessidade de ventilação mecânica entre o HCQ e o padrão de atendimento [RR 0,90 IC 95% 0,47-1,71]. Não houve diferença estatisticamente significativa na depuração viral entre HCQ e placebo na metanálise de 2 RCTs e 3 estudos de coorte [RR 1,03, IC 95% 0,83-1,28]. O tempo até a remissão da febre foi relatado em 2 ECR e um estudo de coorte; a metanálise mostrou o tempo reduzido para a remissão da febre no braço da HCQ [diferença média – 0,54 dias, IC 95% – 1,19 a 0,11], que não atingiu significância estatística. Metanálise de dois estudos de coorte sugeriu um risco aumentado de anormalidades de ECG ou arritmias cardíacas no braço da HCQ em comparação com o tratamento padrão e isso foi

estatisticamente significativo (RR 1,46 [IC 95% 1,04–2,06]). Os autores concluem que as evidências tem qualidade baixa e sugerem que a CQ ou a HCQ não melhoram a mortalidade ou o curso da doença e não aceleram a depuração viral na COVID-19.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR-2 (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews)*, 12 de 16 critérios foram atendidos. Como limitações, não houve registro prévio do protocolo utilizado, os estudos excluídos não foram apresentados, os estudos incluídos não foram descritos em detalhes e não houve menção às fontes de financiamento dos estudos incluídos.

CLOROQUINA/HIDROXICLOROQUINA, LOPINAVIR/RITONAVIR, TOCILIZUMAB, OSELTAMIVIR, INTERFERON, ATAZANAVIR

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA \ *PERU*

Trata-se de uma revisão sistemática rápida na qual foram avaliadas a eficácia e segurança dos seguintes agentes terapêuticos utilizados no tratamento da COVID-19: cloroquina/hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir (LPV/r), tocilizumabe, oseltamivir, interferon, atazanavir e plasma convalescente anti-SARS-CoV-2. Foram incluídas as revisões sistemáticas, os ensaios clínicos randomizados (ECRs), os estudos observacionais, as séries de casos e estudos preliminares, disponíveis até 27 de março de 2020. Em relação ao uso de cloroquina ou hidroxicloroquina, um ensaio clínico aberto, não randomizado, que avaliou a depuração viral no sexto dia como desfecho primário, concluiu que 70% dos pacientes tratados com hidroxicloroquina alcançaram a depuração viral em comparação com 12,5% (p = 0,001) no grupo controle. Além disso, um estudo piloto de Chen e colaboradores demonstrou que 13 pacientes (86,7%) no grupo de teste e 14 pacientes (93,3%) no grupo de controle apresentaram depuração viral (p > 0,05). Os estudos avaliados apresentam limitações metodológicas importantes, o que pode interferir na obtenção de conclusões sobre a eficácia da hidroxicloroquina ou sua combinação com azitromicina em pacientes com COVID-19. Portanto, futuros ECRs são necessários para apoiar o uso deste fármaco no tratamento da COVID-19. Quanto ao tratamento de pacientes com lopinavir/ritonavir, os resultados de um ECR não demonstraram diferenças significativas entre o grupo tratado com LPV/r + terapia padrão e o grupo controle. Foram avaliados os desfechos de alta relevância clínica, como tempo para melhora clínica (p = 0,09), mortalidade após 28 dias de tratamento (p = 0,326) e carga viral. Em relação à segurança, não foram encontradas diferenças no total de eventos adversos (EA) (48% *vs.* 50%). Além disso, as evidências de um estudo observacional retrospectivo sobre o uso de LPV/r em pacientes com COVID-19 observou que LPV/r + terapia padrão não foi mais eficaz do que a terapia padrão sozinha. A evidência disponível para o uso de tocilizumabe em pacientes com COVID-19, em 23 de março, ainda encontrava-se em uma fase muito preliminar. Assim, até o momento da revisão, não foi possível identificar evidências de qualidade que avaliassem a segurança e eficácia do uso de tocilizumabe e que permitissem sustentar uma recomendação sólida em favor de seu uso para o tratamento de COVID-19. A evidência para o uso do oseltamivir no tratamento do COVID-19 vem de uma série de casos. O primeiro descreve pacientes com COVID-19 que receberam antibióticos empiricamente (n = 41 pacientes) e oseltamivir (n = 38 pacientes).

Entretanto, o mesmo não apresentou resultados sobre a eficácia da terapia com oseltamivir. Outra série de casos publicada em fevereiro de 2020 também não demonstrou a eficácia do tratamento com oseltamivir. Ademais, a experiência do uso de interferon (IFN) em infecções causadas por SARS-CoV e MERS-CoV foi tomada sem resultados conclusivos. Em 23 de março de 2020, não haviam ainda ECRs publicados com resultados de eficácia e segurança em relação ao uso de IFN em pacientes com COVID-19. Quanto ao atazanavir, as evidências disponíveis no momento da revisão sobre o uso desse fármaco no tratamento do COVID-19 ainda eram preliminares e não haviam estudos em humanos. Até o momento, as informações mais detalhadas sobre o uso de plasma convalescente no tratamento de COVID-19 vêm de pequenas séries de casos que descrevem melhorias nos parâmetros laboratoriais e clínicos (depuração viral, melhora da oxigenação e diminuição dos biomarcadores inflamatórios). Entretanto, ECRs são necessários para conhecer a real eficácia e a segurança do plasma convalescente no tratamento da COVID-19.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR-2: a measurement tool to assess systematic reviews*, o estudo atendeu 4 de 13 critérios. Três critérios não foram aplicáveis, pois não houve metanálise. São limitações do estudo: as perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão não incluíram todos os componentes do acrônimo PICO; os autores não apresentaram detalhadamente a estratégia de busca dos artigos; a seleção dos estudos e a extração dos dados não foi feita em duplicata; os autores não apresentaram uma lista de estudos excluídos; não foram descritos com detalhes os estudos incluídos na revisão; os autores não relataram os possíveis riscos de viés dos estudos incluídos, nem como eles podem ter influenciado na discussão e interpretação dos resultados; os investigadores não reportaram a fonte de financiamento dos estudos; não foi fornecida uma explicação satisfatória para as possíveis heterogeneidades observadas nos resultados da revisão.

CORTICOSTEROIDES

COORTE RETROSPECTIVA \ *CHINA*

Trata-se de uma coorte retrospectiva que teve como objetivo avaliar a eficácia dos corticosteroides (CE) na pneumonia não grave por COVID-19. Para isso, os participantes foram pareados de acordo com escore de propensão. Os desfechos primários incluíram a taxa de pacientes que desenvolveram doença grave e mortalidade. Os desfechos secundários incluíram duração da febre, tempo de eliminação do vírus, tempo de internação e uso de antibióticos. Assim, foram incluídos 475 pacientes com pneumonia por COVID-19, dos quais 55 pacientes receberam terapia precoce com CE, em baixas doses e em curto prazo, e 420 pacientes receberam outras terapias que não CE. Após pareamento por escore de propensão, restaram 55 pacientes em cada grupo (grupos CE e não-CE). Em comparação com o grupo de não-CE, houve uma duração prolongada de febre (mediana 5 *vs.* 3 dias, $p < 0{,}001$), tempo de eliminação do vírus (mediana 18 *vs.* 11 dias, $p < 0{,}001$) e tempo de internação (mediana 23 *vs.* 15 dias, $p < 0{,}001$) no grupo de CE. As porcentagens de terapia com antibióticos (89,1% *vs.* 23,6%, $p < 0{,}001$), uso de pelo menos dois antibióticos (38,2% *vs.* 12,7%, $p = 0{,}002$) e terapia antifúngica

(7,3% *vs.* 0, $p = 0{,}042$) foram maiores no grupo CE que no grupo não-CE. Em comparação com o grupo de não-CE, mais pacientes desenvolveram doença grave (12,7% *vs.* 1,8%, $p = 0{,}028$) no grupo CE. Não houve diferença significativa na mortalidade entre os dois grupos (1,8% *vs.* 0, $p = 0{,}315$). A análise de regressão de Cox mostrou diferenças significativas no tempo de eliminação do vírus (HR 0,419, IC 95% 0,282–0,622, $p < 0{,}001$), tempo de internação (HR 0,443, IC 95% 0,301–0,652, $p < 0{,}001$)) e na taxa de progressão de COVID-19 para doença grave (HR 2,17, IC 95% 2,01–2,34, $p < 0{,}001$) (Fig. 2c) entre o grupo CE e não-CE. Houve um aumento significativo de 10,9% nos casos graves no grupo CE *vs.* não-CE. Os autores concluem que nesse estudo, em pacientes adultos com pneumonia por COVID-19 não grave, a terapia com corticosteroides precoce, em baixa dosagem e em curto prazo, foi associada a piores desfechos clínicos.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 11 de11 critérios foram atendidos. Deve-se apontar, no entanto, a natureza retrospectiva do estudo e o reduzido tamanho amostral.

CORTICOSTEROIDES

COORTE RETROSPECTIVA \ *CHINA*

Este artigo teve como objetivo avaliar se o uso de corticosteroides sistêmicos (CS) poderia afetar a mortalidade hospitalar de casos graves/críticos hospitalizados. Foram incluídos pacientes consecutivos internados com COVID-19, com confirmação clínica ou laboratorial, internados em dois hospitais de Wuhan, China, entre 26 de dezembro de 2019 e 15 de março de 2020, a data final de acompanhamento foi 19 de março de 2020. Os CS usados foram: hidrocortisona, metilprednisolona e dexametasona por via intravenosa. As doses foram convertidas em doses equivalentes à metilprednisolona (1mg de metilprednisolona = 0,1875 mg de dexametasona = 5 mg de hidrocortisona). O tempo até o óbito foi definido como o tempo desde o diagnóstico de casos graves/críticos até a data do óbito por qualquer causa. Foram incluídos 1.514 casos graves, mediana de idade de 61,0 anos (IQR: 51,0 a 70,0) e 790 (52,2%) eram mulheres. A mediana de tempo de internação hospitalar foi de 12,7 dias (IQR: 7,5 a 19,8), 531 (35,1%) receberam CS com dose média diária equivalente a 40,0 mg (IQR: 37,3 a 57,1) de metilprednisolona, e 67,6% (359/531) iniciaram o tratamento em 24 h após o diagnóstico de gravidade. O tempo médio de início do uso de CS foi de 2,2 (0,1 a 41,5) horas, e a duração do tratamento foi de 6,0 (3,0 a 10,0) dias. Não houve diferenças significativas na idade, sexo, valores laboratoriais de admissão e tabagismo ($p < 0{,}05$) entre o grupo CS e não CS. A mortalidade hospitalar foi significativamente maior no grupo de uso de CS comparado ao grupo não CS (teste *log-rank* $p < 0{,}001$). As taxas de mortalidade hospitalar em 28 dias foram de 20,6% (IC 95%: 16,5%–25,6%) no grupo CS e 3,7% (IC 95%: 2,3%–6,0%) no grupo não CS. No modelo multivariável de Cox, o uso de CS foi independentemente associado ao aumento da mortalidade intra-hospitalar (HR = 1,77; IC 95%: 1,08-2,89, $p = 0{,}023$). Na análise com exposição variável no tempo, o uso de CS também foi independentemente associado ao aumento da mortalidade hospitalar assim como na análise do escore de propensão. Para os 249 casos críticos, a mortalidade hospitalar foi significativamente

maior no grupo de uso de CS comparado ao grupo não CS, e em 28 dias a mortalidade hospitalar foi de 51,0% (IC 95%: 42,2%–60,5%) no grupo CS e 17% (IC 95%: 10,0%–28,1%) no grupo não CS. Corticosteroides foram independentemente associados ao aumento da mortalidade (HR = 2,07, IC 95%: 1,08–3,98, $p = 0.028$) e também na análise da mortalidade conforme tempo de exposição e nos escores de propensão. Os autores concluíram que o uso de CS neste estudo observacional não identificou o efeito benéfico observado no estudo RECOVERY para o uso de corticosteroides em pacientes graves e críticos com COVID-19. A ausência de benefícios pode ser devido ao viés de confusão e de indicação, ou por diferenças nas características clínicas dos pacientes, escolha do corticosteroide usado, tempo de início e duração do tratamento.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7 de 11 critérios foram atendidos. Alguns casos não foram confirmados laboratorialmente. O tempo de seguimento de 4 dias para os últimos casos incluídos pode ter sido insuficiente para avaliar os desfechos de parte da coorte. Não foram apresentadas justificativas para seguimento incompleto.

DARUNAVIR + COBICISTATE

COORTE RETROSPECTIVA \ *COREIA DO SUL*

Os autores deste artigo revisaram retrospectivamente pacientes com infecções graves por síndrome respiratória aguda provocada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) que foram admitidos em uma unidade de terapia intensiva em Daegu, na Coreia do Sul. Neste estudo, foram comparados os resultados dos pacientes que receberam ou não a terapia com darunavir (800 mg) + cobicistate (150 mg). Fora utilizado um modelo de estratificação de risco que ajustou para diferenças potenciais entre os indivíduos tratados e não tratados. A análise incluiu 110 pacientes gravemente enfermos que receberam tratamento intensivo para COVID-19, dos quais 14 receberam tratamento com darunavir/ cobicistate e 96 receberam outra terapia antiviral. Os resultados mostraram que as pontuações da Avaliação Sequencial de Falência de Órgãos (SOFA) foram significativamente menores ($p < 0,001$) no grupo darunavir-cobicistate do que nos controles, indicando que o grupo darunavir-cobicistate tinha pacientes com doença mais branda. Também foram encontradas diferenças significativas no número de pacientes que sobreviveram e tiveram alta da UTI, sendo 10 (83,3%) no grupo darunavir/cobicistate e 29 (39,2%) nos controles ($p = 0,004$). Além disso, o número de mortes foi significativamente menor no grupo tratado com darunavir/cobicistate (14,3% *vs.* 50,0%, $p = 0,025$). Na análise pareada por escore de propensão, o grupo darunavir/cobicistat teve mortalidade mais baixa do que os controles ($p = 0,009$). Em conclusão, a terapia com darunavir/cobicistate foi associada a um benefício significativo de sobrevida em pacientes gravemente enfermos com infecção por SARS-CoV-2. Entretanto, os autores sugerem que estudos pré-clínicos e estudos clínicos prospectivos são necessários para confirmar esses resultados preliminares.[17]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies* o estudo atendeu 9 de 11 critérios, sendo que um deles não foi aplicável, pois o estudo não teve perda de participantes. Assim como mencionado pelos autores, as limitações do estudo foram: desenho observacional e retrospectivo, podendo os vieses de seleção influenciarem nos resultados; o método de correspondência do escore de propensão é limitado porque foi ajustado apenas para as covariáveis observadas.

ESTEROIDES

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *ÍNDIA*

Esta revisão teve como objetivo analisar sistematicamente as evidências atuais sobre eficácia e segurança da terapia com esteroides sistêmicos em pacientes com COVID-19. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos de coorte que avaliaram a eficácia e segurança do tratamento em pacientes com COVID-19. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 15 estudos foram selecionados, sendo 2 ECRs e 13 estudos de coorte. O risco de viés dos ECRs incluídos foi incerto, dos 10 estudos restantes incluídos para a síntese dos dados, 4 apresentaram grau moderado de viés. Doze artigos foram incluídos na metanálise para avaliação da mortalidade, totalizando 15.754 pacientes, o uso de esteroides sistêmicos incrementou a mortalidade (OR = 1,94; IC 95%: 1,11 a 3,4, I^2 = 96%). Seis estudos foram incluídos na análise da duração da hospitalização, totalizando 2.732 pacientes, a duração da internação hospitalar foi significativamente maior em pacientes com COVID-19 que receberam tratamento com glicocorticoides (Diferença média [DM] = 1,18 dias; IC95%: -1,28 a 3,64; I^2 = 93%). Quanto ao tempo de eliminação viral, foi maior nos pacientes que receberam tratamento com glicocorticoides (DM = 1,42 dias; IC 95%: -0,52 a 3,37; I^2 = 0%), conforme os resultados de duas coortes incluídas, totalizando 151 pacientes. Nas análises de subgrupos, em pacientes com COVID-19 leve ou críticos, os esteroides não ajudaram a reduzir a mortalidade, independente da dosagem, se baixa (metilprednisolona ≤ 40mg/dia), ou alta (metilprednisolona ≥ 50mg/dia). A qualidade das evidências avaliadas pelo GRADE foi considerada baxia ou muito baixa. A heterogeneidade entre os estudos sobre avaliação de mortalidade e tempo de internação foi alta, assim o efeito geral não foi conclusivo. O gráfico de funil dos estudos sobre mortalidade apontou que viés de publicação é improvável. Os autores concluíram que o uso de esteroides sistêmicos pode não ser eficaz para reduzir a mortalidade, a duração da hospitalização e o período de eliminação viral. Os estudos são em sua maioria heterogêneos. Outros ensaios clínicos randomizados (ECR) são necessários.[18]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 8 de 16 critérios foram atendidos. 2 critérios foram parcialmente atendidos e 6 critérios não foram atendidos. A questão de pesquisa não incluiu os componentes da pergunta PICO; não ficou claro se os métodos de revisão foram estabelecidos antes dela ser iniciada. Somente artigos publicados em inglês foram incluídos sem justificativa de restrição da linguagem. Não foi disponibilizada a lista de estudos excluídos com as respectivas justificativas. A população dos estudos incluídos na revisão não foi descrita em detalhes e não foram apresentados os comparadores das intervenções. Não foi mencionada a fonte de financiamento dos estudos incluídos. O conflito de interesse não foi mencionado pelos autores da revisão. Não foi justificada a combinação de dados na metanálise. Os autores apontaram como limitações do artigo, a inclusão de estudos (maioria) pré-impressos e não revisados por pares. E reconheceram também que o uso de esteroides em pacientes com COVID-19 ainda não foi padronizado, portanto, as informações a esse respeito ainda estão em evolução.

ESTEROIDES, HIDROXICLOROQUINA, PLASMA CONVALESCENTE, IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA, ANTAGONISTAS DE CITOCINAS, CÉLULAS-TRONCO E TERAPIA DE PURIFICAÇÃO DO SANGUE

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *IRÃ*

Nessa revisão sistemática os autores avaliaram os dados disponíveis sobre a eficácia dos medicamentos imunomoduladores usados para controlar a COVID-19. Os autores realizaram buscas em quatro bases de dados (PubMed, Scopus, Web of Science e Embase) e selecionaram 66 publicações que relataram os resultados da eficácia dos agentes imunomoduladores, incluindo corticosteroides, hidroxicloroquina, terapias passivas (plasma convalescente e imunoglobulina intravenosa), antagonistas de citocinas, células-tronco mesenquimais e terapia de purificação do sangue, em pacientes com COVID-19. Para cada agente imunomodulador os autores listaram: 1- Mecanismo de ação, 2- População alvo, 3- Principal regime terapêutico, 4- Vantagens da terapia, 5- Principal segurança relatada, 6- Risco de mortalidade. De acordo com os autores, os antagonistas de citocinas, plasma convalescente e células-tronco mesenquimais foram os imunomoduladores que mostraram os melhores resultados no tratamento de pacientes com COVID-19. No entanto, a experiência clínica disponível até o momento depende de relatos de casos, séries de casos, coortes e estudos de caso-controle. E esses estudos são altamente heterogêneos, o que impossibilita conclusões robustas sobre a aplicação desses medicamentos na prática clínica de rotina. Os autores concluem que esta revisão indica que terapias imunomoduladoras são potencialmente eficazes para COVID-19. No entanto, ainda não há um consenso sobre a terapia ideal para tratar pacientes infectados por SARS-CoV-2, uma vez que os medicamentos atuais necessitam de mais investigações para comprovar sua eficácia e segurança.[19]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o estudo contemplou 08 de 16 critérios. Três critérios não foram aplicáveis pois não houve metanálise. Os autores não listaram os artigos excluídos e os financiadores dos estudos incluídos. Apesar de citar que os estudos incluídos eram heterogêneos, os autores não relatam como mensuraram e não discutiram estes achados. Além disso, não houve adoção de uma ferramenta para avaliação do risco de viés.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO NARRATIVA \ *REINO UNIDO*

Nesta revisão narrativa, os autores destacam o perfil de segurança da cloroquina (CQ) e de seu análogo hidroxicloroquina (HCQ) e manifestam preocupações específicas sobre a potencial toxicidade cardiovascular desses fármacos antimaláricos utilizados no tratamento de pacientes com COVID-19. Segundo os autores, o surto de COVID-19 em Wuhan, China, e sua declaração como uma pandemia global pela OMS, deixaram a comunidade médica sob pressão significativa para identificar rapidamente estratégias terapêuticas e preventivas eficazes. Destacam que a CQ e a HCQ foram consideradas eficazes contra o SARS-CoV-2 quando investigados em experimentos preliminares *in vitro*. Em adição, resultados dos primeiros estudos clínicos com esses fármacos foram amplamente divulgados pelos meios de comunicação, levando vários países a aprovar o uso desses medicamentos para o tratamento de pacientes com COVID-19. Os pesquisadores alertam, contudo, que apesar de terem perfis de segurança razoáveis no tratamento da malária e de certas doenças autoimunes, sabe-se que a CQ e HCQ têm efeitos colaterais cardiotóxicos em potencial. Considerando que uma alta incidência de lesão miocárdica e arritmia vem sendo relatada em pacientes com COVID-19, acredita-se que essa população pode ser mais suscetível a esse perfil de efeitos colaterais. Segundo os autores, os estudos até agora demonstraram que, em pacientes com COVID-19, esses medicamentos estão associados a prolongamento significativo do intervalo QTc, bem como relatos de arritmias ventriculares. Além disso, os estudos subsequentes não conseguiram demonstrar o benefício clínico de qualquer um dos fármacos. Na verdade, alertam que alguns ensaios clínicos também foram interrompidos precocemente devido a questões de segurança em relação ao uso da HCQ. Por fim, os autores informam que há uma necessidade urgente de soluções confiáveis para a pandemia global, mas argumentam que, na ausência de evidências de alta qualidade, é necessário ter maior cautela quanto ao uso rotineiro ou autorização de uso de medicamentos, como a CQ e HCQ, cuja eficácia e segurança não foram comprovadas.[20]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, observou-se que, embora os autores apresentem uma vasta revisão da literatura sobre o tema, não há informações sobre as estratégias utilizadas para selecionar os artigos incluídos nesta revisão. Considera-se, contudo, que as evidências apresentadas são suficientes para embasar as discussões conduzidas. Destaca-se, por fim, que a conclusão dos autores está coerente com as evidências apresentadas nesta revisão.

HIDROXICLOROQUINA

COORTE PROSPECTIVA \ UGANDA

Nesse estudo de coorte prospectiva, os autores avaliaram pacientes com COVID-19 de dois hospitais de Uganda. No Hospital Nacional Especializado de Mulago, dos 24 pacientes hospitalizados, 12 foram tratados com antibióticos e nenhum recebeu hidroxicloroquina (HCQ). Já no Hospital de Referência Regional de Entebbe, dos 31 pacientes hospitalizados, 29 foram medicados com HCQ e 30 com antibióticos. Como nenhum dos pacientes de ambos os hospitais foram admitidos na UTI, necessitaram de ventilação mecânica e/ou morreram, a avaliação dos desfechos primários não demonstrou diferenças entre os grupos. O tempo para melhora clínica foi mais rápido nos pacientes do hospital Entebbe (6,4 dias) do que nos pacientes do hospital Mulago (8,6 dias), porém essa diferença não foi significativamente estatística. Quanto à duração média de hospitalização, os pacientes do hospital de Mulago permaneceram 19,3 (± 1,5) dias, enquanto os pacientes do hospital de Entebbe ficaram 21,5 (± 5,1) dias. Os eventos adversos não diferiram dentre os dois grupos analisados. Os autores concluíram que o curso clínico da doença foi leve em todos os pacientes analisados e que não houve diferença de acordo com o tratamento recebido.[21]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 09 de 11 critérios foram atendidos. Além das limitações inerentes desse tipo de estudo, os autores não relataram fatores de confusão e/ou estratégias para lidar com eles. O pequeno tamanho amostral é outra importante limitação do estudo.

HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Esta revisão sistemática e metanálise foi realizada para avaliar os efeitos da hidroxicloroquina (HCQ) em pacientes com COVID-19. Para tal, os pesquisadores selecionaram artigos publicados entre dezembro de 2019 e julho de 2020, realizando buscas nas seguintes bases de dados: PubMed, Google Scholar, Biblioteca Cochrane, DisasterLit, Clinicaltrials.gov, Medrxiv e Embase. Dois revisores médicos independentes selecionaram os artigos elegíveis que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão da análise. Os critérios de inclusão foram (1) faixa etária de 12-65 anos, (2) estudos prospectivos controlados e (3) uso de HCQ, cloroquina, lopinavir-ritonavir ou azitromicina. Os critérios de exclusão foram (1) presença de uma comorbidade sistêmica, ou seja, doença cardíaca, hepática ou renal avançada ou diabetes mellitus, (2) tratamento com remdesivir, plasma convalescente, corticosteroides, vacinas, inibidores de IL-6, terapia celular, inibidores de α-cetoamida, resiniferatoxina, teicoplanina, favipiravir, terapia extracorpórea ou profilaxia HCQ. As medidas de desfecho analisadas foram taxa de mortalidade, taxa de progressão/melhora da doença, taxa de gravidade da doença e efeitos adversos do tratamento. Seis dos 14 estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade da revisão foram selecionados e analisados posteriormente, com um total de 381 participantes (n = 381). A partir dos estudos analisados, constatou-se que os grupos tratados com HCQ apresentaram mortalidade geral 2,5 vezes maior do que o grupo controle (RR: 2,54, IC 95%: 1,07–6,03, $p < 0,05$). Os autores concluíram que os pacientes tratados com HCQ apresentaram taxas mais altas de desfechos clínicos

adversos e efeitos colaterais em comparação com as populações de controle. Por fim, destacaram que houve uma taxa de melhora 1,2 vezes maior , porém não significativa, no grupo de pacientes tratados com HCQ com sintomas leves a moderados em comparação com o grupo controle (RR: 1,2019, IC 95%: 0,77–1,89, $p > 0,05$).[22]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR-2: a measurement tool to assess systematic reviews*, 8 de 16 critérios foram atendidos. São limitações do estudo: não houve registro prévio do protocolo antes da realização da revisão; os critérios para utilização de uma estratégia de busca abrangente foram parcialmente atendidos; a extração dos dados não foi realizada em duplicata; não foi fornecida uma lista com os estudos excluídos, nem há justificativas para possíveis exclusões; não há descrição do uso de técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) dos estudos individuais que foram incluídos; o financiamento dos estudos individuais incluídos não foi declarado; não fica claro se os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da metanálise, nem se consideraram esse risco ao interpretar/discutir os resultados desta revisão.

HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *CHINA*

Esta revisão e metanálise avaliou a eficácia e segurança da hidroxicloroquina (HCQ) no tratamento da COVID-19. As fontes de dados foram Pubmed, Biorxiv, ChiCTR, Clinicalrials.gov e Biblioteca Cochrane de ensaios clínicos randomizados (ECRs). Os critérios de inclusão foram: (a) diagnóstico por RT-PCR; (b) ensaio randomizado controlado ou estudo observacional; (c) os indivíduos foram tratados pelo menos com tratamento padrão (grupo TP) e HCQ mais TP (grupo HCQ); (d) os desfechos incluíram conversão negativa de RT-PCR, pneumonia exacerbada na TC de tórax, doença progressiva e morte. Os critérios de exclusão foram: (a) revisão sistemática e metanálise; (b) carta ao editor ou experimento animal; (c) dados incompletos. Sete estudos, sendo 3 ECRs e 4 observacionais, envolvendo 851 (441 grupo HCQ e 410 não HCQ) participantes com COVID-19 foram elegíveis para análise. Em três de 7 estudos que tiveram como desfecho a negativação do RT-PCR, a heterogeneidade foi alta ($I^2 = 72,1\%$; $p = 0,028$), e não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (RR: 1.11; IC95%: 0,77–1,59; $p = 0,591$). Em 2 estudos, os desfechos de “pneumonia exacerbada” na TC de tórax, a heterogeneidade foi extremamente alta ($I^2 = 49,7\%$; $p = 0,159$), o risco foi menor no grupo HCQ (RR: 0,44; IC95%: 0,20-0,94; $p = 0,035$). Três artigos que relataram progressão da doença tiveram heterogeneidade alta ($I^2 = 41,2\%$; $p = 0,183$), assim como o resultado morte ($I^2 = 0,0\%$; $p < 0,001$), não houve diferença estatística na progressão da doença (RR: 0,66, IC 95%: 0,18-2,43; $p = 0,530$), enquanto que no desfecho morte houve diferença estatisticamente significativa (RR: 1,92, IC 95%: 1,26–2,93; $p = 0,003$) no grupo HCQ em comparação com o grupo TP. Os autores concluíram que a partir dos resultados desta metanálise, não há evidência robusta disponível para apoiar a prescrição de HCQ como tratamento para COVID-19, exceto pela melhora da “pneumonia exacerbada”.[23]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 13 de 16 critérios foram atendidos. A pergunta não incluiu o acrônimo PICO, não foi disponibilizada a lista de estudos excluídos. Além disso, não foram informadas as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão.

HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *ESTADOS UNIDOS*

Nessa revisão sistemática os autores avaliaram a eficácia da hidroxicloroquina (HCQ) no tratamento de pacientes com COVID-19, principalmente em casos tratados no início do curso da doença. Para isso, buscaram estudos em quatro bases de artigos científicos (Pubmed, Embase, Google Scholar e Cochrane) e em um site de buscas da internet (Google). Os autores encontraram 43 estudos que avaliaram o tratamento com HCQ em pacientes com COVID-19. Destes, 25 encontraram eficácia clínica positiva do uso de HCQ, 15 não mostraram melhora com HCQ, e 3 mostraram piores resultados clínicos em pacientes que receberam HCQ. Onze estudos avaliaram o uso de HCQ em pacientes ambulatoriais ou no dia da hospitalização, e todos relataram resultados positivos. No entanto, em dois dos estudos, os resultados positivos, embora clinicamente importantes (diminuição do risco de hospitalização e melhora na resolução dos sintomas), não foram estatisticamente significativos. Na avaliação com pacientes já hospitalizados, 14 estudos demonstraram resultados positivos do uso da HCQ, 15 não relataram melhora clínica e três apresentaram resultados maléficos. Quando avaliado o tempo de início da terapia, nove estudos relataram administração dentro de 48 horas após a admissão. Destes, seis apresentaram resultados positivos e três não. Em outros cinco estudos a HCQ foi administrada com mais de 48 horas após a admissão ou na UTI. Em dois dos cinco estudos, se observou melhora dos pacientes, e em três, não. Os autores relatam ainda que sete dos estudos incluídos apresentavam vieses que impossibilitaram conclusões definitivas sobre benefícios do uso da HCQ no tratamento de pacientes com COVID-19. Os autores concluíram que a HCQ demonstrou ser segura e ter eficácia clínica consistente no tratamento da COVID-19 quando usada no início do ambiente ambulatorial e, em geral, parece funcionar melhor quanto mais cedo for usada.[24]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o estudo contemplou 3 de 13 critérios. Três critérios não foram aplicáveis pois não houve metanálise. Não houve adoção do acrônimo PICO na definição da pergunta. Os autores não fizeram uso de um protocolo preestabelecido. As buscas dos artigos e extração dos dados não foram realizadas em duplicatas. Não houve lista dos artigos excluídos ou dos financiadores dos estudos incluídos. Os autores não utilizaram uma ferramenta para avaliação do risco de viés dos estudos incluídos e não realizaram avaliação da heterogeneidade dos mesmos. Não há declaração de conflito de interesse no estudo. Cabe ressaltar ainda que este estudo não foi avaliado por pares, não há menção à submissão em revista científica ou depósito em uma base de estudos *pré-print*.

HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *ÍNDIA*

Este artigo traz os resultados de uma revisão sistemática e metanálise sobre a eficácia e segurança com hidroxicloroquina (HCQ) e suas formulações relacionadas, em pacientes da COVID-19. A busca de dados foi realizada nas seguintes bases: PubMed, Scopus, MedRxiv e Cochrane Central Register of Clinical Trials. Foram incluídos apenas ensaios comparativos envolvendo seres humanos com medidas de resultados clínicos claramente definidas, sendo excluídos: estudos em animais; estudos *in vitro*; ausência de grupo de comparação; ausência ou relato pouco claro de medidas de resultados clínicos. Os desfechos analisados foram a melhora clínica ou teste de RT-PCR negativo como tratamento bem-sucedido, e necessidade de ventilação mecânica ou morte como falha terapêutica. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 7 estudos com 4.984 pacientes foram analisados, 1.721 (34,5%) receberam HCQ e derivados (grupo HCQ), e 3.091 (62,01%) receberam tratamento padrão (grupo controle). Ainda, 72 estudos foram excluídos por terem recebido azitromicina. A estimativa combinada de tratamento bem-sucedido no grupo de HCQ e nos controles foi de 77,45% e 77,87%, respectivamente, o que indicou desfechos clínicos semelhantes. A razão de chances de um resultado favorável com HCQ foi de 1,11 (IC 95%: 0,72 a 1,69; p = 0,20). A diferença de risco combinada de resultado favorável com HCQ *vs.* controle foi de 0,00 (IC 95%: -0,03 a 0,03), e não foi estatisticamente significativa (p = 0,10). Até o momento da revisão, haviam 467 ensaios clínicos registrados com HCQ em diferentes estágios de conclusão, no entanto, alguns foram interrompidos prematuramente após os resultados preliminares do ensaio RECOVERY, que não mostrou nenhum benefício clínico do uso de HCQ em pacientes hospitalizados com COVID-19. Os autores concluíram que a evidência obtida na metanálise não mostra benefício da HCQ em pacientes afetados pela COVID-19 com doença leve a moderada.[25]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o estudo atendeu 10 de 16 critérios. A pergunta não atendeu ao acrônimo PICO, não foram disponibilizadas as estratégias de busca, não ficou claro se a extração dos dados foi feita em duplicata, não foi disponibilizada a lista de estudos excluídos com as respectivas justificativas. Apesar de ter sido mencionado na metodologia que seriam usados instrumentos para avaliar os vieses, os resultados desta análise não foram apresentados. Outros critérios de qualidade não atendidos foram: ausência de informação sobre as fontes de financiamentos dos estudos incluídos, ausência de discussão sobre a heterogeneidade dos estudos, assim como o viés de publicação de estudos pequenos e seu impacto nos resultados da revisão.

HIDROXICLOROQUINA, AZITROMICINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESPANHA*

O principal objetivo do estudo foi investigar os fatores epidemiológicos, demográficos, clínicos ou terapêuticos que podem predizer o prognóstico em uma coorte de idosos infectados com COVID-19. O

grupo de estudo compreendeu 100 casos confirmados de COVID-19. Os pacientes apresentaram uma idade média de 85 (IQR 65–103) anos e 62% eram mulheres. O tempo de internação foi de 22 dias. Clinicamente, 57% dos participantes tinham sintomas respiratórios e 39% superaram a infecção sem nenhum sintoma. Os exames de sangue revelaram anemia em 36 casos e linfocitopenia em 38 pacientes. Oitenta e três por cento receberam tratamento farmacológico, principalmente com hidroxicloroquina e azitromicina (70%). Apenas cinco pacientes tiveram diarreia como efeito colateral relacionado à hidroxicloroquina. A monitorização cardíaca foi realizada por eletrocardiograma, e nenhuma alteração do ritmo foi observada. Após 14 dias, 76 pacientes foram considerados curados e 24 faleceram. Em análise bivariada, sexo masculino, febre, sintomas respiratórios, tratamento farmacológico, tipo de tratamento, soroterapia, oxigenoterapia, demência, índice de Barthel, linfocitopenia, LDH e dímero D foram fatores que mostraram risco significativamente maior de mortalidade entre os pacientes com COVID-19. Concluindo, os autores relatam que sexo masculino, baixo índice de Barthel, nenhum tratamento farmacológico e linfocitopenia foram fatores de risco independentes para mortalidade por COVID-19 em pacientes idosos. Ademais, destacam que o tratamento com hidroxicloroquina e azitromicina foi associado a menor mortalidade nesses pacientes.[26]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Apesar dos autores mencionarem este ser um estudo de coorte, o mesmo trata-se de um estudo transversal. De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 4 de 8 critérios foram atendidos. Como limitações, o estudo não descreve as características demográficas e clínicas dos pacientes de forma detalhada, os critérios para mensuração da condição dos pacientes não foram bem descritos, e os fatores de confundimento não foram mencionados e nem estratégias foram adotadas para lidar com a influência destes. Ademais, os autores não descrevem o esquema posológico de tratamento dos pacientes, nem os resultados dos parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes antes e após tratamento. Cabe ressaltar que este artigo trata-se de um *pré-print*. *Pré-prints* são relatórios preliminares que não foram submetidos à revisão por pares.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA (IECA) E BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DA ANGIOTENSINA (BRA)

ESTUDO TRANSVERSAL \ *ITÁLIA*

Trata-se de um estudo observacional que buscou avaliar a associação do uso de Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e de bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) aos desfechos causados pela COVID-19 no hospital de Cremona, Itália. Assim, foram avaliados os prontuários de 1.031 pacientes. Os protocolos de tratamento foram baseados no uso *off-label* de HCQ (400 mg duas vezes por dia no primeiro dia e 200 mg duas vezes por dia por 10 dias), bem como lopinavir/ritonavir ou darunavir/ritonavir, metilprednisolona intravenosa, terapia antimicrobiana empírica, heparina de baixo peso molecular e oxigênio suplementar. No geral, 559 pacientes (54,2%) faziam uso de um ou mais medicamentos cardiovasculares (diuréticos, beta-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio ou

IECA/BRA e 239 (86%) continuaram a tomá-los durante a internação. Embora os pacientes tratados com IECA/BRA fossem mais velhos, tivessem maior incidência de comorbidades, tivessem maior frequência do uso de antidiabéticos e sujeitos à polifarmácia cardiovascular, a taxa de admissão na UTI e taxas de mortalidade foram semelhantes aos de pacientes não tratados com IECA/BRAs. No total, 117 pacientes (11,3%) foram internados na UTI e 217 morreram (21%); 273 (27%) atingiram o ponto final combinado (internação em UTI e mortalidade). Após o ajuste da covariáveis, o uso de IECA e BRA conferiram risco menor de desfechos negativos. Os resultados foram replicados em análises restritas à mortalidade (HR 0,661; IC 95%, 0,490–0,890; $p = 0{,}006$) após ajuste adicional para a necessidade de suporte ventilatório. Os efeitos foram consistentes na análise ponderada pela probabilidade inversa de ponderação de tratamento (HR para uso de IECA/ARB, 0,666; IC de 95%, 0,445–0,997; $p = 0{,}048$). Os autores concluem que esses resultados reforçam a recomendação da não interrupção do uso de IECA/BRAs, mesmo quando for utilizado um medicamento cardiotóxico, como a HCQ.[27]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 6 de 8 critérios foram atendidos. Além de carregar as limitações de análises observacionais retrospectivas, nota-se que os autores não consideraram fatores de confusão e, por isso, nenhuma estratégia foi utilizada para lidar com estes.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA (IECA) E BLOQUEADORES DE RECEPTORES DA ANGIOTENSINA (BRA)

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Nesse estudo de coorte retrospectiva, os autores avaliaram a associação do uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e bloqueadores de receptores da angiotensina (BRA) em pacientes com COVID-19. Ao todo, 469 pacientes foram incluídos no estudo, sendo que 91 faziam uso de IECA/BRA e 378 não. Pacientes no grupo de terapia IECA/BRA eram mais velhos (64,6 anos *vs.* 58,26 anos, $p = 0{,}0008$) e apresentaram maior incidência de hipertensão (86,8% *vs.* 51,3%, $p = 0{,}0001$), diabetes mellitus (60,4% *vs.* 40,2%, $p = 0{,}0046$) e doença arterial coronariana (19,7% *vs.* 10,6%, $p = 0{,}02$) em comparação com o grupo não IECA/BRA. Houve uma diferença estatisticamente significativa, no tempo de internação hospitalar entre o grupo IECA/BRA e o grupo não IECA/BRA (mediana de 9,31 dias *vs.* 6,9 dias, respectivamente, $p = 0{,}0001$). Nenhuma diferença foi observada em termos da necessidade de ventilação mecânica ou mortalidade entre os dois grupos. A análise univariada por grupo de tratamento usando um teste de *log-rank* demonstrou resultados significativos (p = 0,0062) indicando maior tempo de sobrevivência desde a admissão até o desfecho (morte/alta) para o grupo IECA/BRA. Uma estimativa de hazard ratio (HR) de 1,04 para a idade se correlacionou com um aumento de 4% no risco de morte a cada ano de idade do paciente. Pacientes fumantes ou ex-fumantes apresentaram HR de 1,77, sendo associada significativamente com mortalidade (p = 0,0013). Os autores concluíram que o uso de IECA/BRA por pacientes com COVID-19 foi seguro e

seu uso não levou os pacientes a uma maior necessidade de ventilação mecânica ou mortalidade. No entanto, recomendam mais estudos para confirmar esses achados.[28]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. Além das limitações inerentes ao tipo do estudo e pela coleta ter sido realizada em um único hospital, os grupos tratamento e controle não eram semelhantes. Além disso, os autores não tinham informações a respeito do uso de IECA/BRA antes da admissão no hospital.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA (IECA) E BLOQUEADORES DE RECEPTORES DA ANGIOTENSINA (BRA)

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESPANHA*

Os autores do artigo realizaram um estudo multicêntrico, retrospectivo, que avaliou as características demográficas, clínicas, laboratoriais e imunológicas de 584 pacientes hospitalizados com COVID-19. O uso de bloqueadores do sistema renina-angiotensina (BSRAs) também foi analisado como fator de risco para a doença. Antes da análise dos dados, os participantes foram estratificados em três grupos (Leve, Moderado e Grave) de acordo com a gravidade da COVID-19. Os resultados mostraram que 27,4% dos casos apresentaram doença leve, 42,1% moderada e 30,5% grave. Em relação às comorbidades, 52% dos pacientes eram hipertensos, 78,9% deles foram tratados com BSRAs, 28,8% tinham dislipidemia e 23,7% eram diabéticos. Hipertensão, dislipidemia e diabetes foram mais frequentes com a idade avançada ($p < 0,001$). Esses fatores de risco apresentaram forte interferência, mas um modelo preditivo não pôde ser proposto devido à falta de alguns dados. As formas moderadas e graves foram significativamente associadas à idade avançada, especialmente acima de 75 ($p = 0,019$), sexo masculino ($p < 0,001$), dislipidemia ($p = 0,006$), hipertensão ($p = 0,015$) e diabetes ($p = 0,003$). Ao avaliar o uso de BSRAs em monoterapia, a administração de Inibidores da ECA (IECA) foi associada a um melhor prognóstico ($p = 0,046$), e o uso de Bloqueadores do Receptor de Angiotensina (BRAs) foi relacionado a uma maior gravidade ($p = 0,004$). Em relação ao tratamento utilizado por esses pacientes, 84,2% receberam antibióticos, com muitos esquemas terapêuticos contendo azitromicina (71,3%). Os tratados com antimaláricos representaram 71,7% dos pacientes. Ademais, 65,8% receberam antivirais, sendo o lopinavir/ritonavir o mais utilizado. Cerca de 50% dos casos receberam terapia combinada composta por antibióticos, antimaláricos e antivirais (comumente denominada terapia tripla). Imunossupressores foram usados em 18,3% dos casos. O tratamento anti-citocina foi utilizado em 8,4% dos pacientes, principalmente o anti-IL-6R (Tocilizumabe), e 17,3% foram tratados com interferon α ou β. Ao comparar os dados laboratoriais da alta hospitalar com os da admissão, foi observado um retorno geral aos intervalos de referência da maioria dos parâmetros, com valores médios significativamente mais baixos de IL-6, CRP e LDH, bem como valores médios mais elevados de contagens de leucócitos, contagens de neutrófilos e contagens e porcentagens de linfócitos. Concluindo, os autores relatam que a idade foi um dos principais determinantes para

todas as outras comorbidades de risco para COVID-19, como hipertensão, diabetes ou dislipidemia. Ademais, os mesmos reportam que a imunosenescência pode ser uma explicação adequada para as características imunológicas observadas nos casos mais graves.[29]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 6 de 11 critérios foram atendidos. Foram encontradas as seguintes limitações: os grupos analisados eram bem heterogêneos, com características clínicas e demográficas diferentes; não foram relatados possíveis fatores de confundimento que podem influenciar na interpretação dos resultados; o acompanhamento dos participantes não fora completo, pois alguns pacientes permaneceram internados após a coleta dos dados, e nenhuma estratégia foi adotada para lidar com esse acompanhamento incompleto.

INIBIDORES DE ECA

COORTE PROSPECTIVA \ *REINO UNIDO*

A hipertensão está associada a um risco aumentado da forma grave de COVID-19. Os inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) são amplamente usados como medicamento de primeira linha para o tratamento da hipertensão. O objetivo deste trabalho foi explorar as possíveis influências dos IECA em uma população de pacientes hospitalizados com hipertensão e COVID-19 para determinar se o uso continuado desses medicamentos pode impactar negativamente o paciente. No dia 9 de abril de 2020, foram identificados 173 pacientes positivos para SARS-CoV-2 atendidos em um dos três hospitais do National Health Service (NHS) Trust na Escócia. Destes, 88 (50,8%) tinham hipertensão. Dos hipertensos, 50 (56,8%) eram do sexo masculino, com média de idade de 72 (13,5) anos. Dados demográficos e outros dados de base foram extraídos de registros eletrônicos de casos, e os pacientes agrupados dependendo do uso de inibidor da ECA ou não. Foram feitas comparações de mortalidade por todas as causas e da necessidade de intubação por um período de até 60 dias. Dos 88 (50,8%) pacientes com hipertensão, 27 (30,7%) usavam inibidores da ECA. Em 60 dias de investigação, não foram encontradas diferenças significativas na mortalidade por todas as causas, na necessidade de ventilação invasiva ou no tempo de internação. Segundo os autores, este estudo contribui para as evidências crescentes que apoiam o uso contínuo de inibidores da ECA em pacientes hipertensos com COVID-19, embora sejam necessários ensaios clínicos randomizados e controlados adequadamente alimentados para confirmar os achados.[30]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Segundo a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. Os autores não mencionam fatores de confusão, como o uso de outros anti-hipertensivos tanto no grupo controle quanto no grupo experimental e, tampouco apresentam estratégias para lidar com esse possível viés.

INIBIDORES DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-

ALDOSTERONA

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ ETIÓPIA

Este estudo teve como objetivo revisar sistematicamente e resumir a influência dos inibidores do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAAS) sobre a severidade da infecção por SARS CoV-2 e a mortalidade de pacientes hipertensos com COVID-19. Para tal, os autores realizaram buscas (até 01/06/2020) em bancos de dados, como PubMed/Medline, CINAHL, o Cochrane Central Register of Controlled Trials, clinic trial.gov e Google Scholar, a fim de selecionar ensaios clínicos randomizados (ECRs), estudos de coorte e de caso-controle, realizados com pacientes hipertensos, tratados cronicamente com fármacos inibidores do RAAS, como os Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) ou Bloqueadores de Receptores da Angiotensina (BRA), isoladamente ou em combinação, que foram infectados por SARS CoV-2. Após seleção dos estudos e extração dos dados relevantes, os autores informaram que um total de 9 artigos, compreendendo 3.823 pacientes hipertensos, foram incluídos nesta revisão; 1416 pacientes eram tratados com inibidores RAAS (IECA/BRA), enquanto que 3469 eram tratados com outros anti-hipertensivos, não inibidores do RAAS. O estudo demonstrou que a administração de inibidores do RAAS em pacientes com hipertensão e COVID-19 reduziu significativamente a mortalidade, onde os pacientes em uso de inibidores do RAAS tiveram uma redução de 27% na mortalidade (RR = 0,73 [IC 95%: 0,63–0,85, $p < 0,0001$, $I^2 = 0\%$]) em comparação com aqueles não tratados com IECA/BRA. Nos modelos de efeitos aleatórios, nenhuma associação significativa foi observada em relação à severidade da doença (RR = 0,92 (95% CI: 0,74-1,14) e hospitalização (WMD = -2,33 [95% CI: -5,60, 0,75]). Diante dos achados, os autores concluem que este estudo apoia o uso seguro dos fármacos das classes dos IECA/ARB entre pacientes hipertensos com COVID-19, e informam que estes resultados estão alinhados com as recomendações da International Society of Hypertension.[31]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR-2: a measurement tool to assess systematic reviews*, 11 de 16 critérios foram atendidos. São limitações do estudo: os critérios para utilização de uma estratégia de busca abrangente foram parcialmente atendidos; não foi fornecida uma lista com os estudos excluídos, nem há justificativas para possíveis exclusões; os autores não descreveram a técnica utilizada para avaliar o risco de viés dos estudos individuais incluídos; o financiamento dos estudos individuais incluídos não foi declarado; os autores não avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da metanálise.

LOPINAVIR/RITONAVIR

REVISÃO SISTEMÁTICA \ DIVERSOS PAÍSES

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura sobre o uso de lopinavir/ritonavir para o tratamento de SARS, MERS e COVID-19. Fora pesquisado sistematicamente o banco de dados PubMed até 30 de abril de 2020, para identificar estudos e quaisquer relatos do uso de lopinavir/ritonavir para

o tratamento dessas três infecções. Dois estudos retrospectivos de coortes combinadas relataram o uso de lopinavir/ritonavir em combinação com ribavirina para pacientes com SARS. Um estudo incluiu 152 pacientes com SARS (41 pacientes tratados *vs.* 111 controles) e relatou uma incidência não ajustada muito menor do desfecho composto por síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) ou morte (2,4% *vs.* 28,8% respectivamente) no dia 21 após o início dos sintomas. Um outro estudo que incluiu 75 pacientes tratados com lopinavir/ritonavir demonstrou que apenas o uso precoce de lopinavir/ritonavir com ribavirina foi associado a taxas de intubação e mortalidade (2,3% *vs.* 15,6%) mais baixas. Em relação ao uso destes fármacos para tratamento da COVID-19, seis relatos de casos descreveram o uso de lopinavir/ritonavir (400/100 mg, 2x/dia, por 9 a 10 dias) e todos os pacientes descritos receberam alta com vida. Ademais, oito estudos de coorte retrospectivos relataram o uso de Lopinavir/Ritonavir. Em dois estudos retrospectivos, 36 pacientes receberam lopinavir/ritonavir em combinação com arbidol, e nenhuma morte foi relatada entre os pacientes. Em outro estudo retrospectivo, 42 pacientes que receberam lopinavir/ritonavir + arbidol e interferon foram comparados a 5 pacientes tratados apenas com arbidol e interferon. O tempo para normalização das temperaturas sistêmicas, contagem de linfócitos e proteína C reativa foi mais rápido em pacientes que receberam lopinavir/ritonavir. Um estudo aberto, não randomizado, comparou o tratamento com lopinavir/ritonavir com opções de tratamento alternativas. Este comparou os resultados dos pacientes após 14 dias de tratamento com lopinavir/ritonavir (400/100 mg, 2x/dia, n = 45 pacientes) ou favipiravir (1600 mg, 2x/dia, n = 35 pacientes). Uma duração mais curta de tempo para a eliminação viral e uma resolução mais rápida dos achados da tomografia computadorizada do pulmão foram observadas com favipiravir. Um ensaio clínico controlado, randomizado e aberto, avaliou o uso de lopinavir/ritonavir (400/100 mg, 2x/dia, por 14 dias) em 99 pacientes em comparação com 100 pacientes tratados com o tratamento padrão. Os resultados mostraram que não foram observadas diferenças entre os grupos nas taxas de melhora clínica, alta hospitalar ou depuração viral de 28 dias. Entretanto, 48% dos pacientes tiveram eventos adversos gastrointestinais, sendo esses mais comuns no grupo lopinavir/ritonavir. Concluindo, os autores relatam que a literatura existente não é suficiente para avaliar se lopinavir/ritonavir tem algum benefício no tratamento de SARS, MERS e COVID-19. Ensaios clínicos randomizados produzirão mais dados sobre o uso destes fármacos para a COVID-19.[32]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR-2: a measurement tool to assess systematic reviews*, 6 de 16 critérios foram atendidos. Três critérios não foram aplicáveis, pois não houve metanálise. São limitações do estudo: as perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão não incluíram todos os componentes do acrônimo PICO; os autores não explicaram detalhadamente como fora a seleção dos desenhos de estudo incluídos na revisão; os autores não apresentaram uma lista de estudos excluídos; os autores não relataram os possíveis riscos de viés dos estudos incluídos, nem como eles podem ter influenciado na discussão e interpretação dos resultados; os investigadores não reportaram a fonte de financiamento dos estudos; não fora fornecida uma explicação satisfatória para as possíveis heterogeneidades observadas nos resultados da revisão.

PLASMA CONVALESCENTE

COORTE PROSPECTIVA \ ARGENTINA

O estudo teve como objetivo avaliar o curso clínico da COVID-19 grave em pacientes tratados com plasma convalescente em 25 hospitais públicos e privados de Buenos Aires, Argentina entre 18 de abril de 2020 e 27 de julho de 2020. Os pesquisadores coletaram 397 doações de plasma convalescente de 278 doadores e avaliaram o seu efeito em 87 participantes com COVID-19 grave. Os pacientes receberam plasma com concentração de IgG de 0,7-0,8 (medida por quimioluminescência Abbott) para cada 10 kg de peso corporal. Foi acompanhada a sobrevivência durante os primeiros 28 dias após o tratamento, a eficácia clínica nos dias 14 e 28 após a infusão, o status ventilatório nos dias 1, 3, 7 e 14 e semanalmente até a alta hospitalar ou morte. 77% dos participantes eram do sexo masculino, com idade de 54 ± 15,6 anos (variação de 27-85); índice de massa corporal 29,7 ± 4,4; hipertensão 39% e diabetes 20%; 19,5% apresentavam quadro de imunossupressão; 23% eram profissionais de saúde. O plasma foi administrado a 55 pacientes (63%) em respiração espontânea com suplementação de oxigênio (principalmente máscara de oxigênio com bolsa reservatório em 80%), e 32 pacientes (37%) em ventilação mecânica. A sobrevida em 28 dias foi de 80%, com 91% nos pacientes infundidos em respiração espontânea e 63% naqueles infundidos em ventilação mecânica (p = 0,0002). Houve melhora significativa na escala clínica de pneumonia da OMS aos 7 e 14 dias, e na PaO2/FiO2, ferritina e LDH, na semana pós-infusão. Foi observado episódio de sobrecarga de volume circulatório e reação febril, ambos leves. Os autores concluem que as infusões de plasma convalescentes são viáveis, seguras e potencialmente eficazes, especialmente antes de exigir ventilação mecânica, e são uma opção clínica atraente para o tratamento de formas graves de COVID-19 até que outras terapias eficazes estejam disponíveis.[33]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Segundo a ferramenta *JBI Reviews Checklist for Cohort Studies,* o artigo contempla 8 de 11 critérios. O estudo não apresenta um grupo controle que permita comparar se o tratamento com o plasma convalescente melhorou de fato a condição clínica dos pacientes com COVID-19 grave. Além disso, os autores discutem algumas limitações do estudo sem, contudo, apresentar estratégias para lidar com elas, como o fato de terem usado uma titulação de IgG abaixo daquela capaz de neutralizar o antígeno, segundo a literatura. Outro viés importante que não foi considerado pelos autores, foi o fato de os participantes receberem tratamento com antivirais, antibióticos, corticosteroides e antitrombóticos.

PLASMA CONVALESCENTE

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ ÍNDIA

Trata-se de um ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, controlado e aberto, que teve como objetivo avaliar a eficácia do tratamento com plasma convalescente (PC) em pacientes com COVID-19 moderada (PaO_2/FiO_2: 200-300 ou frequência respiratória > 24/min e SpO_2 ≤ 93%

em ar ambiente). Para tal, entre 22 de abril e 14 de julho de 2020, 464 pacientes hospitalizados foram incluídos no estudo, e randomizados na proporção de 1:1 para receberem tratamento padrão + plasma convalescente (grupo intervenção; *n* = 235), ou apenas tratamento padrão (grupo controle; *n* = 229). A intervenção de interesse consistia na transfusão de duas doses de 200 mL de PC, com 24 horas de intervalo. Em relação ao tratamento padrão, os autores descreveram que a gama de protocolos de tratamento praticados pelos 39 centros clínicos participantes, para o manejo de pacientes com COVID-19, incluiu o uso de: antivirais (hidroxicloroquina, remdesivir, lopinavir/ritonavir, oseltamivir), antibióticos de amplo espectro, imunomoduladores (esteroides, tocilizumabe) e tratamento de suporte (oxigênio via cânula nasal, máscara facial, máscara facial sem reinalação; ventilação mecânica não invasiva ou invasiva; pronação acordado). O desfecho primário avaliado foi composto por progressão para doença grave ($PaO_2/FiO_2 < 100$) ou mortalidade por todas as causas 28 dias após a inclusão. Todos os 464 pacientes foram incluídos na análise por intenção de tratar (ITT). Os pesquisadores descreveram que, em relação ao desfecho primário, não houve diferença entre os 2 grupos na análise ITT; este desfecho composto foi alcançado em 44 (18,7%) pacientes no braço de intervenção e 41 (17,9%) no braço de controle [aOR: 1,09; IC de 95%: 0,67 a 1,77]. Trinta e quatro pacientes (13,6%) morreram no grupo intervenção e 31 (14,6%) no grupo controle; o *odds ratio* ajustado (aOR) foi 1,06 [IC 95%:-0,61 a 1,83]. Dezessete pacientes progrediram para doença grave em ambos os grupos [7,2% *vs.* 7,4%; aOR: 1,04; IC de 95%: 0,51 a 2,11]. A proporção de pacientes com resolução da falta de ar e fadiga no dia 7 foram maiores no grupo intervenção, enquanto que a resolução da febre e da tosse não foram diferentes entre os dois grupos. Como conclusão, os autores informaram que, embora o uso de plasma convalescente pareça melhorar a resolução da falta de ar e fadiga, reduzir a necessidade de fração inspirada de oxigênio (FiO2) na primeira semana e levar a uma maior conversão negativa de RNA viral, não foi observada redução na mortalidade em 28 dias ou na progressão para doença grave em pacientes COVID-19 moderados. [34]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés moderado a alto. 1. Geração da sequência aleatória: randomização em blocos realizada por sistema eletrônico (baixo risco de viés); 2. Ocultação de alocação: Informação insuficiente sobre o método utilizado para ocultar a sequência aleatória (risco de viés incerto); 3. Cegamento de participantes e profissionais: estudo não cego e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento (alto risco de viés); 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: informação insuficiente sobre as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho (risco de viés incerto); 5. Desfechos incompletos: perda de dados foi balanceada entre os grupos, com razões semelhantes para perda dos dados entre os grupos (baixo risco de viés); 6. Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo não está disponível, contudo todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse foram reportados de acordo com o que foi proposto (baixo risco de viés); 7. Outras fontes de viés: a heterogeneidade do tratamento padrão entre os 39 centros participantes não foi considerada nas análises (alto risco de viés).

PLASMA CONVALESCENTE

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

O objetivo deste estudo foi determinar o efeito do plasma convalescente sobre a mortalidade relacionada à COVID-19. Para isso, os autores fizeram uma metanálise com o objetivo de obter uma estimativa agregada das taxas de mortalidade. Assim, após o levantamento bibliográfico, foram incluídos 12 estudos, contendo 4.173 resultados de pacientes COVID-19 ao redor do mundo. As análises de efeitos fixos demonstraram que pacientes com COVID-19 hospitalizados transfundidos com plasma convalescente exibiram uma redução de 57% na taxa de mortalidade (10% no grupo que recebeu o plasma convalescente) em comparação com pacientes pareados que receberam tratamentos padrão (22% no grupo controle; OR: 0,43, $p < 0,001$). Concluem que estes dados fornecem evidências que favorecem a eficácia do plasma convalescente humano como um agente terapêutico em pacientes hospitalizados por COVID-19 .[35]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o estudo contemplou apenas 01 de 16 critérios. O único critério contemplado foi a declaração de não haver conflitos de interesse para a publicação deste artigo.

PLASMA CONVALESCENTE

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *PAQUISTÃO*

Trata-se de uma revisão sistemática que teve como objetivo avaliar a eficácia da terapia com plasma convalescente (PC) e seus efeitos sobre os desfechos de pacientes com COVID-19. Para tal, os autores realizaram buscas em bancos de dados eletrônicos como PubMed, Embase, Google Scholar, Cochrane Library e MEDLINE, no intuito de selecionar estudos como relatos e séries de casos, estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados, conduzidos entre dezembro de 2019 e junho de 2020. Os desfechos considerados foram: mortalidade por todas as causas, duração da alta hospitalar após a terapia com PC, nº de pacientes que receberam alta da UTI após a terapia com PC, melhoria nos parâmetros laboratoriais, clínicos, radiológicos, e melhoria na carga viral (depuração viral). Um total de 10 estudos foram incluídos nesta revisão sistemática. Foram identificadas cinco séries de casos, dois relatos de caso, um estudo observacional prospectivo, um estudo observacional retrospectivo e um ensaio clínico randomizado. Esses estudos incluíram um total de 156 pacientes com idade média entre 28 e 73 anos. A maioria dos estudos não tinha randomização e incluía apenas pequenos grupos de pacientes. Todos os estudos incluíram pacientes variando de infecção moderada por COVID-19 a infecções graves e com risco de vida. Os pacientes nos estudos receberam terapia de plasma entre o dia sete e o dia 48 após admissão no hospital. Todos os estudos usaram doses variadas, frequência de administração e plasma com títulos de anticorpos variáveis. A maioria dos estudos relatou uma variedade de tratamentos simultâneos, como antivirais, antibióticos, esteroides, antimaláricos, antifúngicos e uma variedade de modalidades de oxigenoterapia (variando de cânula

nasal a ventilação mecânica e oxigenação por membrana extracorpórea). De acordo com os autores, considerando as limitações no desenho dos estudos atuais, é difícil chegar a uma conclusão definitiva. No entanto, alegam que esses resultados mostraram que a terapia com PC produz melhorias notáveis nos sintomas clínicos dos pacientes e nos parâmetros radiológicos e bioquímicos associados à infecção por COVID-19. Com base nas informações disponíveis, os autores informam que é difícil tirar uma conclusão tangível sobre se a terapia com PC melhora a mortalidade do paciente. Por fim, defendem que, até que tenhamos evidências concretas para provar o contrário, a terapia com plasma convalescente pode ser usada como terapia adjuvante para tratar a infecção por COVID-19 em pacientes criticamente enfermos.[36]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR-2, o estudo atendeu somente 5 de 16 critérios. Três critérios não foram aplicáveis, pois não houve metanálise. São limitações do estudo: as perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão não incluíram todos os componentes do acrônimo PICOS; não houve registro prévio do protocolo antes da realização da revisão; os critérios para utilização de uma estratégia de busca abrangente foram parcialmente atendidos; a extração dos dados não foi realizada por pares; não foi providenciada uma lista dos estudos excluídos; os autores não avaliaram os possíveis riscos de viés dos estudos incluídos; o financiamento dos estudos individuais incluídos não foi declarado; os autores não forneceram uma explicação satisfatória ou discutiram as heterogeneidade observada nos resultados dos estudos incluídos.

TIMOSINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *CHINA*

Este estudo explorou os efeitos a profilaxia pré-exposição e pós-exposição da timosina aplicada na COVID-19. Foi realizado um estudo retrospectivo de base hospitalar que envolveu 435 equipes médicas, divididas em três grupos conforme o grau de exposição: A) equipe médica não fazia uso de timosina, B: profilaxia pré-exposição da equipe médica: sob proteção adequada, exposta a pacientes com COVID-19 por 1-2 semanas antes de usar timosina; e C: profilaxia pós-exposição: sob proteção adequada, exposta a pacientes com COVID-19 por 1-2 semanas após o uso de timosina. Em ambiente com exposição semelhante, em comparação com a equipe que não tomava medicamento preventivo, o uso de timosina, antes da exposição e após a exposição teve um efeito insignificante, e a reação adversa ao medicamento (RAM) foi aumentada, principalmente quando a timosina foi usada em conjunto com o interferon-α. As principais reações adversas foram febre, letargia, erupção cutânea, tontura, fadiga, diarreia, náusea, vômitos, dificuldades respiratórias, tosse e palpitações. Os autores concluíram que o uso de timosina antes ou após a exposição a COVID-19 não teve efeito significativo, e as reações adversas aumentaram, especialmente quando usados em conjunto com interferon-α. Apesar disso, os autores recomendam que pesquisas com uma amostra maior, com observação de longo prazo para a aplicação de medicamento profilático na COVID-19 permanece necessária.[37]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta "*JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*" o estudo atendeu 4/8 critérios. Não foram usados critérios objetivos para medir a exposição a medicação, uma parte do estudo foi realizada a partir de questionários com autopreenchimento. Não foram mencionados fatores de confundimento, logo não foram implementadas estratégias de análise para lidar com os possíveis fatores de confusão. Não foram usadas medidas estatísticas apropriadas para medir associação entre a medicação e os benefícios pré e pós-exposição.

TOCILIZUMABE

ESTUDO TRANSVERSAL \ *IRÃ*

Neste estudo o objetivo foi avaliar os efeitos do tocilizumabe (TCZ) em pacientes com infecção grave ou crítica por SARS-CoV-2. Assim, foram incluídos 42 pacientes com infecção grave ou crítica por SARS-CoV-2. Desses, 20 (48%) pacientes apresentavam o estágio de infecção grave e 22 (52%) estavam no estágio crítico e todos receberam 400 mg de TCZ em dose única por perfusão intravenosa, além do tratamento padrão (lopinavir/ritonavir 400/100mg por 5 dias). No total, 27 (64%) pacientes eram do sexo masculino, e a idade média foi de 56 anos (intervalo interquartil, 44–61 anos). A concentração média de IL-6 foi de 28,55 pg/mL (IQR: 19–47,5 pg/mL) no momento da administração do TCZ e diminuiu para 21,25 pg/mL (IQR: 11,5–32,7 pg/mL) e 8,5 pg/mL (IQR: , 6–14,9 pg/mL) após quatro e nove dias do início do tocilizumabe, respectivamente (p < 0,001). No momento da administração do TCZ, 10 pacientes estavam em ventilação mecânica não invasiva e 2 em ventilação mecânica invasiva. Os 30 pacientes restantes recebiam oxigênio por meio de máscara facial. Após a administração de TCZ, 6 pacientes (14%) necessitaram de ventilação invasiva, com mortes subsequentemente relatadas em todos esses pacientes (mediana de 7 dias). Após 28 dias, um total de 7 pacientes haviam morrido (6 pacientes no estágio crítico e 1 paciente no estágio grave). Efeitos adversos neurológicos foram observados em 3 pacientes. Os autores concluem que o TCZ pode ser um agente promissor para pacientes com infecção grave ou crítica por SARS-CoV-2, se imediatamente iniciado durante o estágio grave.[38]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 6 de 8 critérios foram atendidos. Como limitações, nota-se que os autores não consideraram fatores de confusão e, por isso, nenhuma estratégia foi utilizada para lidar com estes. Além disso, com a ausência de um grupo controle e baixo tamanho amostral, os resultados relatados são incipientes, sendo necessária uma confirmação em estudos maiores.

TOCILIZUMABE

ESTUDO TRANSVERSAL \ *PAQUISTÃO*

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo que teve como objetivo avaliar a resposta terapêutica do tocilizumabe (TCZ) em pacientes com COVID-19, internados no hospital universitário de Karachi, de março de 2020 a maio de 2020. A seleção de pacientes para uso de TCZ foi baseada na gravidade da doença, deterioração clínica rápida, presença de tempestade de citocinas e ausência de qualquer contraindicação absoluta. A melhora após o TCZ foi definida como melhora na necessidade de oxigênio e nos parâmetros inflamatórios. Assim, nesse estudo, um total de 40 pacientes receberam TCZ. Além do TCZ, todos os 40 pacientes receberam antibióticos, 30 (75%) receberam azitromicina, 28 (70%) receberam hidroxicloroquina e 33 (82,5%) receberam glicocorticoides. A média de idade foi 62,4 ± 12,8 anos e 33 (82,5%) eram do sexo masculino. O tempo médio de internação foi de 14,5 ± 8,4 dias. Dos 40 pacientes, 11 (27,5%) pacientes estavam em ventilador mecânico, enquanto 29 (72,5%) estavam em unidade de cuidados especiais. A duração média desses 11 pacientes em ventilação foi de 9,0 ± 5,5 dias. Todos os 40 pacientes tiveram pneumonia bilateral. Os valores médios de NLR (proporção de neutrófilos para linfócitos) e marcadores inflamatórios antes e após a administração de tocilizumabe foram registrados e houve melhora significativa de proteína C-reativa, ferritina, lactato desidrogenase, além de NLR. Dos 11 pacientes que estavam em ventilador, 7 foram desmamados do ventilador e posteriormente extubados, no entanto, 2 deles faleceram. Dos 40 pacientes, 29 (77,5%) pacientes apresentaram melhora em relação à necessidade de oxigênio, enquanto 23 (79,3%) desses 29 apresentaram melhora nas radiografias de tórax. Dos 29 pacientes que apresentaram melhora, 28 pacientes receberam alta para casa com segurança, enquanto um paciente estava internado no hospital no momento do estudo. Dos 11 pacientes que pioraram, 9 faleceram e 2 saíram do hospital contra o conselho médico. A duração média entre o primeiro dia de administração de TCZ e a melhora geral foi de 4,3 ± 3,2 dias. Assim, os autores concluem que o TCZ pode ser usado como uma possível opção de tratamento em pacientes COVID-19.[39]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 6 de 8 critérios foram atendidos. As limitações do estudo foram o fato de fatores de confusão não terem sido avaliados e, por isso, nenhuma estratégia foi utilizada para lidar com estes. Além disso, deve-se apontar que não há um grupo controle e o próprio desenho do estudo, observacional e retrospectivo, carrega suas limitações inerentes e que mais de um quarto dos pacientes desse estudo teve um desfecho negativo.

TOCILIZUMABE

COORTE RETROSPECTIVA \ *ITÁLIA*

Nesse estudo de coorte retrospectiva de centro único, os autores avaliaram a mortalidade de pacientes com pneumonia por COVID-19 tratados precocemente com tocilizumabe (TCZ). De um total de 158 pacientes, 90 foram medicados com tocilizumabe (400 mg por via intravenosa ou 324 mg por

via subcutânea) no início do curso da doença além da terapia padrão do hospital (hidroxicloroquina 400 mg por dia, lopinavir 800 mg por dia e ritonavir 200 mg por dia), e os demais pacientes receberam apenas o tratamento padrão. O braço controle era mais velho (71 ± 14,6 *vs.* 62,9 ± 12,5, *p* = 0,001) e apresentava maior incidência de diabetes (30,9& *vs.* 15,5%, *p* = 0,022) e doenças cardíacas (32,3% *vs.* 12,2%, *p* = 0,002) em comparação ao braço TCZ. Sete mortes (7,7%) foram observadas no grupo TCZ e 34 mortes (50%) no grupo controle. O modelo de risco proporcional de Cox (ajustado para idade, sexo, diabetes, hipertensão, doença cardíaca; proteína C-reativa na admissão; tempo de internação; suporte respiratório) mostrou uma taxa de sobrevivência maior em pacientes tratados com tocilizumabe em comparação com controles (HR 0,057; IC95%: 0,017–0,187, *p* < 0,001). Os dados revelaram que o risco de morte aumenta 6% a cada ano de idade e que diabetes ou doenças cardíacas aumentam o risco de morte em 3,2 ou 3 vezes, respectivamente. Os autores concluíram que o uso precoce de TCZ por pacientes com COVID-19 pode ser útil para prevenir a hiperinflamação excessiva durante a pneumonia e consequentemente a morte do paciente.[40]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 10 de 11 critérios foram atendidos. Os grupos tratamento e controle não eram semelhantes. Além disso, os autores citam que o pequeno tamanho amostral é uma limitação do estudo. Vale ressaltar que trata-se de um estudo retrospectivo e de centro único.

TOCILIZUMABE

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Trata-se de uma revisão sistemática e de metanálise de estudos relevantes que compararam a eficácia de Tocilizumabe em pacientes com COVID-19 grave *vs.* tratamento padrão. Foi realizada revisão bibliográfica de estudos que compararam Tocilizumab e Tratamento padrão no tratamento de COVID-19 e que estavam disponíveis nas bases de dados PubMed, Embase, Biblioteca Cochrane, Web of Science e MedRxiv, entre dezembro de 2019 e 14 de junho de 2020. Na pesquisa foram usadas as palavras "Tocilizumab", "anti-interleukin-6 antibody" e "COVID-19" ou "coronavírus 2019" em várias combinações. Foram excluídos artigos na forma de resumos, cartas sem dados originais, relatos de casos e revisões. Os dados foram coletados em uma planilha do Excel e a análise estatística foi realizada usando o Review Manager 5.3. Foram triados 693 estudos, sendo 16 elegíveis, incluindo 3.641 pacientes, dos quais 64% eram homens. Treze estudos eram retrospectivos e três prospectivos. Havia 2.488 pacientes no grupo de tratamento padrão (61,7%) e 1.153 pacientes (68,7%) no grupo de Tocilizumab. A taxa de mortalidade no grupo de tocilizumabe, 22,4% (258/1.153), foi menor do que o grupo de tratamento padrão, 26,21% (652/2.488) (*odds ratio* agrupada 0,57 [IC 95% 0,36-0,92] *p* = 0,02). Houve uma heterogeneidade significativa (índice de inconsistência = 80%) entre os estudos incluídos. Os autores concluíram que o uso de Tocilizumabe ao tratamento padrão pode reduzir a mortalidade em COVID-19 grave, mas que são necessários ensaios clínicos randomizados maiores para validar os achados.[41]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Segundo a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 13 de 16 critérios foram atendidos. A seleção dos estudos incluídos no artigo foi feita em duplicata, mas não está claro se a extração dos dados também foi feita em duplicata ou apenas por um pesquisador sênior do grupo. Além disso, os autores não fornecem uma lista com justificativa dos estudos excluídos, além de não mencionarem as fontes de financiamento dos estudos excluídos.

TOCILIZUMABE

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *ESPANHA*

A presente revisão teve como principal objetivo sistematizar as evidências existentes na literatura quanto ao efeito do Tocilizumabe (TCZ) no tratamento de casos graves de COVID-19. Para isso, os autores fizeram a busca por artigos nas bases de dados PubMed (via MEDLINE), Scopus, e medRxiv, compreendendo o período de 1 de janeiro a 21 de agosto. Foram incluídos um total de 57 estudos observacionais (12 prospectivos e 45 retrospectivos), em qualquer idioma, relatando resultados benéficos ou prejudiciais do uso de TCZ em adultos hospitalizados com COVID-19. O TCZ foi administrado em dose única em 2.030/2.952 pacientes (68,8%) e em 922 (31,2%), em duas ou mais doses. Concomitantemente ao uso de TCZ, tratamento adicional com esteroides foi administrado em 1.560/3.073 pacientes no grupo TCZ (50,8%) *vs.* 592/2.733 (21,7%) no grupo controle ($p < 0{,}001$). Comparando os dois grupos, o antiviral remdesivir foi usado em 37/3.511 (1,05%) *vs.* 23/3.945 (0,58%) pacientes ($p = 0{,}023$). Ao avaliar o desfecho de mortalidade, os resultados mostraram que esta foi estatisticamente menor no grupo de pacientes tratados com TCZ quando comparado ao grupo controle (19,2% *vs.* 27,4%, $p < 0{,}001$). Além disso, a mortalidade combinada de pacientes com COVID-19 que receberam TCZ em enfermarias convencionais foi de 17%. Em contraste, a mortalidade no grupo controle após a internação por COVID-19 em enfermarias convencionais foi de 23,8%. Entretanto, essas diferenças não foram estatisticamente significantes ($p = 0{,}261$). Já em relação à mortalidade combinada de pacientes com COVID-19 que receberam TCZ, uma vez admitidos na UTI, foi de 31,7%. Quando comparada, a mortalidade dos pacientes do grupo controle, na UTI, foi de 39,1% ($p < 0{,}001$). Uma análise da mortalidade envolvendo grupos de pacientes que tiveram corticosteroides adicionados à terapia com TCZ, e também grupos de pacientes que receberam TCZ precocemente e tardiamente também foi realizada. Entretanto, nenhuma diferença significativa foi encontrada. Em contraste, a taxa de admissão na UTI após a administração de TCZ foi maior no grupo tratado quando comparado ao grupo controle (17,1% *vs.* 9,5%, $p < 0{,}001$). Os autores atribuem esse resultado a um aumento de infecções secundárias virais, bacterianas e ou fúngicas no grupo tratado com TCZ quando comparado ao grupo controle (18,9% *vs.*14,2%, $p < 0{,}001$). Quanto à duração do tempo de internação, o tratamento com TCZ não demonstrou benefícios estatisticamente significativos. Concluindo, os autores relatam que esses achados podem ajudar médicos e pesquisadores a otimizar estratégias ao projetar ensaios clínicos randomizados com foco no uso de TCZ.[42]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o estudo atendeu 12 de 16 critérios. Foram identificadas as seguintes limitações: Os autores não explicaram detalhadamente como fora a seleção dos desenhos de estudo incluídos na revisão; os autores não apresentaram uma lista de estudos excluídos; não fora descrito com detalhes os estudos incluídos na revisão; os autores não mencionaram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão. Além disso, como os próprios autores mencionaram, o estudo possui algumas limitações, pois os estudos encontrados foram em sua totalidade observacionais, a maioria retrospectivos. Desta forma, vários fatores que influenciam a indicação e o efeito do TCZ não puderam ser avaliados em detalhes. Cabe ressaltar que o presente artigo foi publicado em uma revista *pré-print* e não foi revisado por pares.

TRIM56

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *IRÃ*

As proteínas com motivo tripartido (TRIM) desempenham vários papéis em funções patológicas e fisiológicas, incluindo doenças neurológicas, distúrbios genéticos, carcinogênese, sinalização imune inata e atividade antiviral. TRIM56 é uma proteína citoplasmática cuja expressão é estimulada pelo interferon tipo I e pode funcionar como agente antiviral. Acredita-se que a TRIM56 exerce efeitos antivirais diretos contra vírus de RNA de fita simples, de sentido positivo e negativo distintos. Sabe-se que o SARS-CoV-2, causador da pandemia de COVID-19, é um vírus pertencente à família Coronaviridae que contém um genoma de RNA de fita simples de sentido positivo, podendo ser sensível à ação da TRIM56. Neste sentido, os autores conduziram uma revisão sistemática no intuito de resumir os efeitos antivirais da TRIM56 e, com base no conhecimento existente e nas evidências atuais apresentadas, verificaram a possibilidade de propor a TRIM56 como um agente potencial para o tratamento da COVID-19. Para isso, em 27/04/2020, realizaram uma busca abrangente na base de dados PubMed, sem limitação de tempo ou idioma, e selecionaram 31 artigos, originais e de revisão, relacionados ao tema de interesse. Após leitura e interpretação das informações, os autores concluíram que a TRIM56 demonstrou ter ações antivirais diretas contra vírus de RNA de fita simples de sentido positivo das famílias Flaviviridae, Coronaviridae e Retroviridae. Além disso, defendem que a TRIM56 pode ser eficaz contra vírus de RNA de fita simples de sentido negativo das famílias Paramyxoviridae e Orthomyxoviridae, bem como contra vírus de DNA, vírus Herpes simplex 1 (HSV-1). Segundo os autores, esses estudos podem sugerir o potencial de um antiviral baseado em TRIM56 contra o SARS CoV-2, que contém um genoma de RNA de fita simples de sentido positivo. No entanto, alertam que a eficácia e mecanismos antivirais da TRIM56 ainda precisam ser examinados mais detalhadamente.[43]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o estudo atendeu 2 de 16 critérios. Três critérios não foram aplicáveis, pois não houve metanálise. São limitações do estudo: as perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão não incluíram todos os componentes do acrônimo PICO; não houve registro prévio do protocolo antes da realização da revisão; os autores não apresentaram detalhadamente a estratégia de busca dos artigos; os critérios para utilização de uma estratégia de busca abrangente foram parcialmente atendidos; não está claro se a seleção dos estudos e a e extração dos dados foi realizada por pares; não foi providenciada uma lista dos estudos excluídos; os autores não avaliaram os possíveis riscos de viés dos estudos incluídos; o financiamento dos estudos individuais incluídos não foi declarado; os autores não levaram em consideração o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados, nem forneceram uma explicação satisfatória ou discutiram as heterogeneidade observada nos resultados.

VITAMINA D

COORTE RETROSPECTIVA \ *ISRAEL*

Nesse estudo de coorte retrospectiva, os autores coletaram informações de pacientes de uma base de dados israelense (*Clalit Health Services*) com mais de 4,6 milhões de membros. Resultados de testes de vitamina D foram coletados entre 2010 e 2019, e avaliados por regressão linear para avaliar a relação entre a prevalência da deficiência de vitamina D e a incidência da COVID-19. Durante o período do estudo, 1.359.339 pacientes tiveram dados de vitamina D registrados na base. Destes, os autores detectaram 52.405 pacientes diagnosticados com COVID-19 e os parearam com 524.050 indivíduos, sem COVID-19, do mesmo sexo, idade e região geográfica (grupo controle). Na análise univariável dos parâmetros de vitamina D basais, os autores observaram que deficiência de vitamina D (< 30 nmol/L) apresenta um risco para infecção por SARS-CoV-2 [OR 1,817 (IC95%: 1,717 a 1,924), *p* = 0,001]. A aquisição de formulações de vitamina D (abaixo de 50 nmol/L, acima de 50 nmol/L e acima de 75 nmol/L) foram associados à diminuição do risco em cada subgrupo (COVID-19 e controle), sugerindo que a suplementação de vitamina D pode proteger da infecção por SARS-CoV-2 em quase todos os indivíduos, independentemente de seus valores séricos de vitamina D. Os autores concluíram que há uma forte associação entre a deficiência de vitamina D e a ocorrência de COVID-19. Assim, sugerem que a população deve ser incentivada a obter mais exposição à luz solar e a ingerir vitamina D para diminuir o risco de infecções por SARS-CoV-2.[44]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 10 de 11 critérios foram atendidos. A exposição (registro de testes de vitamina D) não foi medida de maneira válida. Os registros de vitamina D utilizados pelos autores para inferir risco à infecção por SARS-CoV-2 nos participantes do estudo foram coletados entre 2010 e 2019. Medidas estas, provavelmente diferentes dos valores reais no momento da infecção. Este estudo ainda não foi avaliado por pares.

REFERÊNCIAS

1. WHO, 2020. **DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 8 September 2020.** Disponível em: < https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines > . Acesso em: 08/09/2020.
2. WHO, 2020. **DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 9 September 2020.** Disponível em: < https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines > . Acesso em: 10/09/2020.
3. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, *et al.* **Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia.** The Lancet (2020). Doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3
4. Ferguson J, Volk S, *et al.* **Empiric therapeutic anticoagulation and mortality in critically ill patients with respiratory failure from SARS-CoV-2: A retrospective cohort study, 2020.** The Journal of Clinical Pharmacology, doi: 10.1002/jcph.1749.
5. Yormaz B, ErgÜn D, *et al.* **The Impact of the Low Molecular Weight Heparin Administration on the Clinical Course of the COVID-19 Disease, 2020.** Turk J Med Sci, doi: 10.3906/sag-2006-184
6. Shi C, Wang C, Wang H, Yang C, Cai F, Zeng F, Cheng F, Liu Y, Zhou T, Deng B, Vlodavsky I, Li JP, Zhang Y. **The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe COVID-19 patients: a retrospective cohort study.** Clin Transl Sci. 2020 Sep 3. doi: 10.1111/cts.12880.
7. Rodrìguez-Molinero A, Pérez-López C, *et al.* **Observational study of azithromycin in hospitalized patients with COVID-19, 2020.** PLoS ONE 15(9): e0238681. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238681
8. Furtado R H M, Berwanger O, Fonseca H A, *et al.* **Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial.** Lancet, DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31862-6
9. Li T, Sun L, Zhang W, *et al.* **Bromhexine Hydrochloride Tablets for the Treatment of Moderate COVID-19: An Open-label Randomized Controlled Pilot Study, Clinical and Translational Science (CTS), https://doi.org/10.1111/cts.12881**
10. Ansarin K, Tolouian R, Ardalan M, Taghizadieh2 A, Varshochi M, *et al.* **Effect of bromhexine on clinical outcomes and mortality in COVID-19 patients: A randomized clinical trial.** BioImpacts, 2020, 10(4), 209-215. doi: 10.34172/bi.2020.27
11. Yildirim F. **Chloroquine and Hydroxychloroquine in treatment of COVID-19 Disease.** J Crit Intensive Care 2020; 11(Suppl. 1):23−26. https://doi.org/10.37678/dcybd.2020.2387.
12. Laplana M, Yuguero O, Fibla J. **Lack of protective effect of chloroquine derivatives on COVID-19 disease in a Spanish sample of chronically treated patients.** medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.09.03.20158121
13. Elavarasi A, Prasad M, Seth T, Sahoo RK, Madan K, Nischal N, Soneja M, Sharma A, Maulik SK, Shalimar, Garg P. **Chloroquine and Hydroxychloroquine for the Treatment of COVID-19: a Systematic Review and Meta-analysis.** J Gen Intern Med. 2020 Sep 3. doi: 10.1007/s11606-020-06146-w.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

14. Bendezu-Quispe G, Rodríguez-Zúñiga MJM, Roman YM *et al.* **Agentes potencialmente terapéuticos contra el SARS-COV-2: revisión rápida de la evidencia.** Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2020;37(2):320-6. https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5409
15. Li Q, Li W, Jin Y, Xu W, Huang C, Li L, Huang Y, Fu Q, Chen L. **Efficacy Evaluation of Early, Low-Dose, Short-Term Corticosteroids in Adults Hospitalized with Non-Severe COVID-19 Pneumonia: A Retrospective Cohort Study.** Infect Dis Ther. 2020 Sep 2. doi: 10.1007/s40121-020-00332-3.
16. Jianfeng Wu, Jianqiang Huang, Guochao Zhu, Yihao Liu, Han Xiao, Qian Zhou, Xiang Si, Hui Yi, Cuiping Wang, Daya Yang, Shuling Chen, Xin Liu, Zelong Liu, Qiongya Wang, Qingquan Lv, Ying Huang, Yang Yu, Xiangdong Guan, Yanbing Li, Krishnarajah Nirantharakumar, KarKeung Cheng, Sui Peng, Haipeng Xiao. **Systemic corticosteroids and mortality in severe and critical COVID-19 patients in Wuhan, China, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, dgaa627.** https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa627
17. Kim EJ, Choi SH, Park JS *et al.* **Use of Darunavir-Cobicistat as a Treatment Option for Critically Ill Patients with SARS-CoV-2 Infection.** Yonsei Med J 2020 Sep;61(9):826-830 https://doi.org/10.3349/ymj.2020.61.9.826.
18. Sarkar S, Khanna P and Soni KD. **Are the steroids a blanket solution for COVID-19?** a systematic review and meta-analysis. J Med Virol. 2020. Accepted Author Manuscript. doi:10.1002/jmv.26483
19. Razmi M, Hashemi F, Gheytanchi E, *et al.* **Immunomodulatory-based therapy as a potential promising treatment strategy against severe COVID-19 patients: A systematic review.** International Immunopharmacology 88. 2020. 106942. Doi: https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106942
20. Stevenson A, Kirresh A, Conway S, *et al.* **Hydroxychloroquine use in COVID-19: is the risk of cardiovascular toxicity justified?.** Open Heart 2020;7:e001362. doi:10.1136/openhrt-2020-001362
21. Kirenga B, Muttamba W, Kayongo A, *et al.* **Characteristics and outcomes of admitted patients infected with SARS-CoV-2 in Uganda.** BMJ Open Resp Res 2020;7:e000646. doi:10.1136/bmjresp-2020-000646
22. Hussain N, Chung E, Heyl J J, *et al.*, **A Meta-Analysis on the Effects of Hydroxychloroquine on COVID-19.** (August 24, 2020) Cureus 12(8): e10005. DOI 10.7759/cureus.10005
23. Zang Y, Han X, He M *et al.* **Hydroxychloroquine use and progression or prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis.** Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol (2020). https://doi.org/10.1007/s00210-020-01964-5
24. Prodromos C, Rumschlag T. **Hydroxychloroquine is Effective and Safe for the Treatment of COVID-19, and May be Universally Effective When Used Early Before Hospitalization: A Systematic Review.** ResearchGate (2020). Doi: 10.13140/RG.2.2.29781.65765
25. Dr Subodh Kumar Pathak, Dr Abhijeet Ashok Salunke, Dr Praveen Thivari, Apurva Pandey, Dr Kunal Nandy, Dr Harish V K Ratna, Dr Sanjay Pandey, Dr Jasneet Chawla, Dr Jalil Mujawar, Dr Anant Dhanwate, Dr Vivek Menon, No benefit of hydroxychloroquine in COVID-19: Results of Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, Volume 14, Issue 6, 2020, Pages 1673-1680, ISSN 1871-4021.** https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.08.033.
26. Heras E, Garibaldi P, Boix M *et al.* **COVID-19 mortality risk factors in older people in a long-term care center.** ResearchSquare. 2020. https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-70219/v1

27. Tano GD, Maria R, Loffi M, Moschini L, Galeazzi G, Danzi GB. **Renin-angiotensin system blockers and outcomes during hydroxychloroquine treatment in patients hospitalized for COVID-19 pneumonia.** Rev Esp Cardiol. 2020 Aug 27. doi: 10.1016/j.recesp.2020.07.003.
28. Adrish M, Chilimuri S, Sun H, *et al.* **The Association of Renin-AngiotensinAldosterone System Inhibitors With Outcomes Among a Predominantly Ethnic Minority Patient Population Hospitalized With COVID-19: The Bronx Experience.** Cureus 12(9): e10217. Doi 10.7759/cureus.10217
29. Jurado A, Martín MC, Abad-Molina C *et al.* **COVID-19: age, Interleukin-6, C-reactive protein, and lymphocytes as key clues from a multicentre retrospective study.** Immunity & Ageing (2020) 17:22. https://doi.org/10.1186/s12979-020-00194-w
30. Khan KS, Reed-Embleton H, *et al.* **Angiotensin converting enzyme inhibitors do not increase the risk of poor outcomes in COVID-19 disease.** A multi-centre observational study, 2020. Scotish Medical Journal, DOI: 10.1177/0036933020951926Khan
31. Beressa T B, Sahilu T, Deyno S. **Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System inhibitors on outcomes of COVID-19 patients with hypertension: Systematic review and Meta-analysis.** medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.09.03.20187393.
32. Vargas M, Servillo G and Einav S. **Lopinavir/ritonavir for the treatment of SARS, MERS and COVID-19: a systematic review.** Eur. Ver. Med. Pharmacol. Sci. 2020; 24: 8592-8605. 10.26355/eurrev_202008_22659
33. Valentini R, Fernández J, *et al.* **Convalescent plasma as potential therapy for severe COVID-19 pneumonia, 2020.** https://doi.org/10.1101/2020.09.01.20184390.
34. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, *et al.* **Convalescent plasma in the management of moderate COVID-19 in India: An open-label parallel-arm phase II multicentre randomized controlled trial (PLACID Trial).** medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.09.03.20187252.
35. Joyner M, Klassen SA, Senefeld JW, Johnson PW, Carter RE, Wiggins CC, Shoham S, Grossman BJ, *et al.* **Evidence favouring the efficacy of convalescent plasma for COVID-19 therapy.** September 10th 2020. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.29.20162917
36. Bakhtawar N, Usman M, Khan M. **Convalescent Plasma Therapy and Its Effects On COVID-19 Patient Outcomes: A Systematic Review of Current Literature.** Cureus 12(8): e9535. (August 03, 2020) DOI 10.7759/cureus.9535
37. Liu X, Liu Y, Wang L, Hu L, Liu D and Li, J. **Analysis of the prophylactic effect of thymosin drugs on COVID-19 for 435 medical staff: A hospital-based retrospective study.** J Med Virol. Accepted Author Manuscript. 2020. doi:10.1002/jmv.26492
38. Dastan F, Saffaei A, Haseli S, Marjani M, Moniri A, *et al.* **Promising effects of tocilizumab in COVID-19: A non-controlled, prospective clinical trial.** International Immunopharmacology 88 (2020) 106869. doi: https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106869
39. Zain Mushtaq M, Bin Zafar Mahmood S, Jamil B, Aziz A, Ali SA. **Outcome of COVID-19 patients with use of Tocilizumab: A single center experience.** Int Immunopharmacol. 2020 Aug 28;88:106926. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106926.
40. De Rossi N, Scarpazza C, Filippini C, *et al.* **Early use of low dose tocilizumab in patients with COVID-19: A retrospective cohort study with a complete follow-up.** EClinicalMedicine 25 (2020) 100459. Doi: https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100459
41. Boregowda U, Perisetti A, *et al.* **Addition of Tocilizumab to the standard of care reduces mortality in severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis, 2020.** https://doi.org/10.1101/2020.07.10.20150680.

42. Rubio-Rivas M, Mora-Luján JM, Montero A *et al.* **Beneficial and Harmful Outcomes of Tocilizumab in Severe COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis.** medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.09.05.20188912
43. Heidary F, Gharebaghi R. **Systematic review of the antiviral properties of TRIM56: a potential therapeutic intervention for COVID-19, Expert Review of Clinical Immunology, (2020) DOI: 10.1080/1744666X.2020.1822168**
44. Israel A, Cicurel A, Feldhamer I, *et al.* **The link between vitamin D deficiency and Covid-19 in a large population.** MedRxiv preprint. Doi: https://doi.org/10.1101/2020.09.04.20188268
45. Brasil. **Ministério da Saúde.** Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (COVID-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 40: página 1-página 98.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Informe semanal de evidências:** COVID-19: n. 002: busca realizada entre 4 e 10 de setembro de 2020. Brasília, DF, 2020.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04539262/ EUA	Antiviral	Remdesivir	Placebo	Ainda não recrutando	04 de Setembro de 2020	Gilead Sciences
2	NCT04539275/ EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Placebo	Ainda não recrutando	04 de Setembro de 2020	VA Office of Research and Development
3	NCT04542850/ Barém	Suplemento de dieta	5-ALA-Fosfato	Sem comparador	Ainda não recrutando	09 de Setembro de 2020	Royal College of Surgeons in Ireland- Medical University of Bahrain|Bahrain Defence Force Royal Medical Services, Military Hospital
4	NCT04542694/ Federação Russa	Antiviral	Favipiravir	Tratamento padrão	Completo	09 de Setembro de 2020	Promomed, LLC|Solyur-pharm
5	NCT04542967/ México	Imunoterapia	Plasma convalescente	Sem comparador	Recrutando	9 de Setembro de 2020	Hospital Central Militar
6	NCT04541979/ Suécia	Outros produtos	DNAse em aerosol	Placebo	Recrutando	9 de Setembro de 2020	Region Skane
7	NCT04541485/ País não divulgado	Antiparasitário	DWRX2003	Placebo	Ainda não recrutando	9 de Setembro de 2020	Daewoong Pharmaceutical Co. LTD.
8	NCT04542993/ Suécia	Suplemento de dieta	Picolinato de Zinco; resveratrol	Placebo	Ainda não recrutando	9 de Setembro de 2020	Swedish Medical Center
9	NCT04542434/ País não divulgado	Antiparasitário	Niclosamida	Placebo	Ainda não recrutando	9 de Setembro de 2020	First Wave Bio, Inc.
10	NCT04541680/ França	Antineoplasico	Nintedanibe	Placebo	Ainda não recrutando	9 de Setembro de 2020	Assistance Publique - Hopitaux de Paris|Boehringer Ingelheim
11	NCT04542408/ Alemanha	Anticoagulante	Heparina de baixo peso molecular	Placebo	Ainda não recrutando	9 de Setembro de 2020	Universitasklinikum Hamburg-Eppendorf
12	NCT04542876/ India	Suplemento de dieta	Guduchi Ghan Vati	Sem comparador	Completo	9 de Setembro de 2020	Aarogyam UK|Dr. Sarvepalli Radhakrishnan Rajasthan Ayurved University

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
13	NCT04542447/ India	Suplemento de dieta	Nuvastatic	Sem comparador	Recrutando	9 de Setembro de 2020	Natureceuticals Sdn Bhd
14	NCT04542213/ Mexico	Antidiabetico	Linagliptina	Insulina	Recrutando	9 de Setembro de 2020	Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajio
15	NCT04542941/ Uganda	Imunoterapia	Plasma convalescente	Sem comparador	Ativo, mas ainda não recrutando	9 de Setembro de 2020	Makerere University|Uganda Blood Transfusion Services|Joint Clinical Research Center|Uganda Peoples Defence Forces Medical Services|Mulago Hospital, Uganda
16	NCT04542330/ Dinamarca	Imunoterapia	Vacina BCG	Placebo	Ainda não recrutando	9 de Setembro de 2020	Bandim Health Project|Odense Patient Data Explorative Network|Odense University Hospital|Municipality of Odense

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2	Sociedade Benef. Israelita Bras.
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão COVID-19 Brasil V — pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação de Hidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas estratégias terapêuticas em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
27	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
28	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG
29	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
31	21/04/2020	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
32	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
34	25/04/2020	O uso da fototerapia de uvb com banda estreita na prevenção de infecções virais hospitalares durante a pandemia de COVID-19: um ensaio clínico randomizado e aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
35	25/04/2020	Intervenção percutânea cardiovascular assistida por robô como estratégia para reduzir o risco de contaminação intra-procedimento pelo COVID-19 e outros vírus respiratórios – um estudo piloto para minimizar a exposição de pacientes e profissionais da saúde ao ar exalado durante a intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
36	26/04/2020	Estudo clínico de fase I para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
37	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
38	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
39	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
41	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID-19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
42	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
43	05/12/2020	Atenção em saúde mental por teleatendimento para profissionais de saúde no contexto da infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
44	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
45	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
46	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
47	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS
48	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
51	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
52	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
53	20/05/2020	Plasma convalescente para pacientes críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
54	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
55	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
56	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
57	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
58	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
59	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumonia por COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
61	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
62	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
63	25/05/2020	Avaliação da eficácia e segurança das células-tronco mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
64	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (COVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
65	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
66	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
67	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
68	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
69	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
70	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
71	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
72	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
73	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
74	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
75	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
76	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
77	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
78	01/06/2020	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
79	03/06/2020	Plasma de convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
80	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70 058-900 - Brasília - DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
81	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
82	02/06/2020	Avaliação de eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
83	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
84	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
85	02/06/2020	Ventilador de exceção para a COVID-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
86	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
87	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
88	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
89	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
90	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica em pacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
91	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica – Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
92	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
93	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
94	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSERH
95	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
96	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
97	13/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da COVID-19	Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
98	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
99	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
100	15/06/2020	Um estudo de fase 1B, duplo-cego, controlado por placebo, de variação de dose para avaliar a segurança, farmacocinética, e efeitos anti-virais de galidesivir administrado via infusão intravenosa aos participantes com febre amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
101	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70 058-900 - Brasília - DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
102	15/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da COVID-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
103	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em profissionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
104	18/06/20	Estudo de Fase 2, aberto, randomizado de eficácia e segurança de acalabrutinibe com os melhores cuidados de suporte versus os melhores cuidados de suporte em participantes de pesquisa hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
105	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
106	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 – DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
107	22/06/20	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID-19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
108	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
109	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
110	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
111	22/06/20	Estudo randomizado duplo-cego de ruxolitinibe em pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
112	22/06/20	Estudo de fase 2, multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de ANG-3777 em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
113	25/06/20	Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2 Um estudo clínico controlado e randomizado	Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS
114	25/06/20	Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo – Iamspe
115	25/06/20	214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
116	25/06/20	I4V-MC-KHAA – Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos de baricitinibe em pacientes com infecção por COVID-19	Hospital Santa Paula – SP
117	25/06/20	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
118	29/06/20	A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
119	29/06/20	ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa continua em portadores de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
120	29/06/20	PDY16879: Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
121	29/06/20	Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados.	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP
122	29/06/20	Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
123	02/07/20	Terapia celular para o tratamento da insuficiência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico piloto utilizando células mesenquimais.	Hospital São Rafael – HSR/Bahia
124	02/07/20	Estudo de eficácia da vacina oral da pólio (VOP) na prevenção da COVID-19 em adultos	Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
125	02/07/20	Estudo clínico para avaliar a segurança e tolerabilidade de infusão intravenosa de plasma do sangue de cordão umbilical e placentário humano (Plasmacord®) em pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecção pelo SARS-CoV-2	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
126	02/07/20	Um ensaio clínico randomizado de fase 2 para avaliar a eficácia e a segurança de plasma humano convalescente anti-SARS-CoV-2 em adultos gravemente enfermos com COVID-19	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/ Fiocruz RJ
127	02/07/20	Avaliação do uso de corticosteróide inalatório em pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
128	12/07/20	Protocolo de pesquisa clínica para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal (ozonioterapia) no tratamento da COVID-19 estudo clínico, aberto, fase III, multicêntrico, prospectivo, comparativo, controlado, randomizado para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal no controle precoce da progressão da doença em pacientes com COVID-19 que apresentem sintomas respiratórios infecciosos agudos	Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica SOBOM/SP
129	12/07/20	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado e duplo-cego para uso da Oxigenoterapia Hiperbárica em paciente hospitalizados com COVID-19	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
130	12/07/20	Avaliação da terapia com plasma convalescente em pacientes internados por COVID-19.	Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará – ICS/UFPA
131	12/07/20	Avaliação dos parâmetros evolutivos da hemostasia na infecção por SARS-CoV-2 e estratégias de intervenção através de ensaio clínico adaptativo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
132	12/07/20	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia pela COVID-19. Protocolo MI42528.	Centro Multidisciplinar de Estudos Clínicos CEMEC/SP
133	12/07/20	Protocolo MS200569-0026: Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de M5049 em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.
134	12/07/20	Ensaio clínico fase III duplo-cego, randomizado, controlado com placebo para Avaliação de Eficácia e Segurança em Profissionais da Saúde da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida pela Sinovac	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
135	19/07/20	Revacinação com BCG de profissionais da saúde atuando na pandemia de COVID-19, estratégia preventiva para melhorar resposta imune inata.	Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás – IPTSP/UFG
136	19/07/20	HEROES study – The COVID-19 HEalth caRe wOrkErS (HEROES) study – Estudo multicêntrico internacional	Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro – IPUB/UFRJ
137	19/07/20	Vacinação com BCG para reduzir o impacto do COVID-19 em trabalhadores de saúde após exposição ao coronavírus	Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul – UFMS
138	19/07/20	Um estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança dotratamento com mavrilimumabe (KPL-301) em participantes adultos hospitalizados com pneumonia e hiperinflamação severas causadas pela COVID-19_x000D_Protocolo: KPL-301-C203	Saraiva & Berlinger Ltda – EPP/SP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
139	19/07/20	Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a segurança e a eficácia de mstt1041a ou uttr1147a em pacientes com pneumonia grave causada por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
140	19/07/20	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, paralelo para tofacitinibe em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein
141	19/07/20	Estudo comparativo da hidroxicloroquina e ivermectina na profilaxia da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará – PROPESQ/UFC
142	26/07/20	Uso de plasma obtido de pacientes convalescentes de COVID-19 como terapêutica coadjuvante no tratamento dos quadros de pneumonia grave	Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo – EPM/UNIFESP
143	26/07/20	Uso de células-tronco mesenquimais no tratamento sintomático de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
144	26/07/20	Avaliação da eficácia e segurança de PTC299 em participantes hospitalizados com COVID-19 (FITE19)	Instituto de Infectologia Emílio Ribas
145	26/07/20	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19 em Caxias do Sul	Fundação Universidade de Caxias do Sul FUCS/RS
146	26/07/20	Tratamento anti-androgênico para COVID-19 – AndroCoV trial	Flavio Cadegiani Endocrinologia e Serviços Médicos Ltda
147	26/07/20	Ensaio SARS-COV2 do coronavírus com colchicina (colcorona).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
148	26/07/20	Um estudo de fase 3, randomizado, controlado por placebo de lenzilumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 severa e crítica	Rede D'Or São Luiz S.A.

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
149	01/08/20	Estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança de ABX464 no tratamento de inflamação e na prevenção de insuficiência respiratória aguda associada à COVID-19 em pacientes com – 65 anos de idade e em pacientes com – 18 anos de idade, com pelo menos um fator de risco adicional, que foram infectados por SARS-CoV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
150	01/08/20	PIONEER – Estudo clínico randomizado e controlado da intervenção precoce em pacientes hospitalizados com COVID-19: favipiravir e tratamento convencional versus tratamento convencional	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/Fiocruz RJ
151	01/08/20	Um Estudo Randomizado, Duplo-Cego, Veículo-Controlado, Multicêntrico, com Grupo Paralelo, de APL-9 em síndrome do desconforto respiratório, Leve a Moderada, decorrente de COVID-19 – (APL9-COV-201)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
152	01/08/20	Protocolo AT-03A-001: Estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de AT-527 em participantes com COVID-19 moderada	Chronos Clínica Médica LTDA
153	01/08/20	C4591001 – Estudo de fase 1/2/3, randomizado, controlado por placebo, cego para o observador e de determinação de dose para avaliar a segurança, tolerabilidade, imunogenicidade e eficácia de vacinas candidatas com SARS-COV-2 RNA contra a COVID-19 em adultos saudáveis.	Centro Paulista de Investigação Clínica e Serviços Médicos LTDA – CEPIC
154	08/08/20	Eficácia do uso do plasma convalescente no tratamento de pacientes com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina- Hemosc
155	08/08/20	Estudo adaptativo, multicêntrico, controlado e randomizado de fase 2/3 sobre a eficácia e segurança da Reparixina no tratamento de pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
156	08/08/20	Um Protocolo Mestre para Avaliar a Segurança, Tolerabilidade e Eficácia de Anticorpos Monoclonais AntiSpike(s) para SARS-COV-2 para o Tratamento de Sujeitos Hospitalizados com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
157	08/08/20	Um Protocolo Mestre para Avaliar a Segurança, Tolerabilidade e Eficácia de Anticorpos Monoclonais AntiSpike(s) para SARS-COV-2 para o Tratamento de Sujeitos Ambulatoriais com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
158	08/08/20	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos para avaliar a segurança e a eficácia do inibidor de alfa1-proteinase (humano) líquido mais tratamento médico padrão (SMT) versus placebo mais SMT em participantes hospitalizados com COVID-19	Sociedade Literária e Caritativa Santo Agostinho
159	15/08/20	Uso de plasma de pacientes convalescentes para tratamento de pacientes graves com diagnóstico de COVID-19.	Oncolog Clínica de Tratamento e Pesquisa em Hematologia e Oncologia LTDA.
160	15/08/20	Ensaio clínico prospectivo randomizado e controlado sobre o efeito da oxigenoterapia hiperbárica (OHB) em pacientes hospitalizados por COVID-19.	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais- FM/UFMG
161	15/08/20	Sevoflurano versus sedação intravenosa em pacientes com COVID-19: um ensaio clínico randomizado.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
162	15/08/20	Prevenção da complicação cardíaca da COVID-19 com terapia precoce da síndrome coronariana aguda: estudo randomizado controlado	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia- SP
163	15/08/20	Estudo randomizado e controlado da inibição do complemento no tratamento da pneumonia por SARS-Cov-2 ESTUDO COMPVID.	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais- Fhemig
164	15/08/20	Terapia antisenso no bloqueio da via calicreína-cinina na COVID-19: Estudo ASKCOV.	Associação Beneficente Síria- São Paulo- SP
165	15/08/20	Um estudo multicêntrico da infecção por SARS-CoV-2 em crianças com câncer, imunodeficiência ou após transplante de células-tronco.	Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer- GRAACC
166	22/08/20	D822FC00005- Estudo Aberto, de Múltiplas Doses para Avaliar a Farmacocinética, e a Segurança e Tolerabilidade de Suspensão de Acalabrutinibe Administrada Via Tubo Nasogástrico, Coadministrado Com um Inibidor da Bomba de Prótons, em Participantes Hospitalizados com COVID-19.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo- USP/ HCFMRP.
167	22/08/20	Óxido Nítrico Inalado Para Tratamento de Infecção por SARS-CoV-2: um ensaio clínico aberto, paralelo, multicêntrico e randomizado	União Brasileira de Educação e Assistência UBEA.
168	22/08/20	Papel da revacinação com BCG na proteção de profissionais de saúde contra a COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz- Fiocruz RJ.

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
169	22/08/20	Ensaio clínico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, paralelo, controlado por placebo para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg, administrada três vezes ao dia, no tratamento de participantes adultos diagnosticados com COVID-19 com sintomas leves em condição domiciliar/ambulatorial atendidos no sistema de saúde público do município de Mesquita- RJ	Secretaria de Municipal de Saúde de Mesquita SEMUS.
170	29/08/20	Efeito dos probióticos orais Streptococcus salivarius K12 e Lactobacillus brevis CD2 nos desfechos clínicos de pacientes com Covid-19 tratados em unidade de terapia intensiva: um ensaio clínico randomizado.	Universidade de Passo Fundo- FUPF
171	29/08/20	Avaliação de rivaroxabana versus tratamento padrão em pacientes clinicamente doentes com COVID-19 na redução do risco de tromboembolismo venoso pós-alta (O estudo MICHELLE).	Hospital e Maternidade Christóvão da Gama (HMCG).
172	29/08/20	Protocolo CDFV890D12201- Estudo de Fase 2, randomizado, controlado, aberto, multicêntrico para avaliar a eficácia e segurança de DFV890 para o tratamento de pacientes infectados com SARS-CoV-2 que apresentam pneumonia decorrente da COVID-19 e comprometimento da função respiratória.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
173	29/08/20	CNTO136COV2001: Estudo de Fase 2, Randomizado, Duplo-cego, Controlado por Placebo para Avaliar a Eficácia e Segurança de Sirucumabe na COVID-19 Crítica ou Grave Confirmada.	Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.
174	29/08/20	Estudo de fase 2 a 3, randomizado, duplo-cego, multicêntrico e de desenho adaptativo para avaliar a segurança, eficácia, farmacocinética e farmacodinâmica do bio101 na prevenção da deterioração respiratória em pacientes hospitalizados por pneumonia relacionada à COVID-19, em estágio grave. Protocolo BIO101-CL05.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
175	05/09/20	Implementação do protocolo de acupuntura preventiva para estimular imunidade frente à COVID-19	Centro de Pós-Graduação São Leopoldo Mandic Faculdade de Odontologia/SP
176	05/09/20	Telerreabilitação como alternativa à pandemia COVID-19 e seus efeitos na capacidade funcional, saúde mental e qualidade de vida de idosos com doença de Alzheimer: um ensaio clínio randomizado e controlado.	Departamento de Fisioterapia- Universidade Federal de São Carlos- UFSCar

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
177	05/09/20	Opaganib, um Inibidor da Esfingosina Quinase-2 (SK2) em Pneumonia por COVID-19: Um Estudo de Fase 2/3, Randomizado, Duplo-cego, Controlado por Placebo em Sujeitos Adultos Hospitalizados com Pneumonia Grave por SARS-CoV-2 Positivo	Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.
178	05/09/20	Estudo de fase 1 para avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina HDT-301 contra SARS-CoV-2.	Serviço Nacional de Aprendizagem Industrial
179	05/09/20	Terapias anticoronavírus (ACT) para impedir a progressão de COVID-19: Estudos Randomizados.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
180	05/09/20	Estudo randomizado, pragmático, multicêntrico, controlado e aberto, avaliando o uso de rivaroxabana em pacientes com COVID-19 leve ou moderado (Estudo CARE).	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70 058-900 - Brasília - DF | (61) 3315-8972